

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2005年10月6日 (06.10.2005)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2005/092892 A1

(51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 473/16,  
A61K 31/522, 31/5377, A61P 31/12, 35/00, 37/02, 37/08,  
C07D 473/18, 473/24, 473/34

株式会社内 Osaka (JP). 栗本 歩 (KURIMOTO, Ayumu)  
[JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目  
1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2005/005514

(74)代理人: 河宮治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒  
5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号  
IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(22)国際出願日: 2005年3月25日 (25.03.2005)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:  
特願2004-093775 2004年3月26日 (26.03.2004) JP

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 住友  
製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS  
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区  
道修町2丁目2番8号 Osaka (JP). アストラゼネカ・  
アクチエボラーグ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG)  
[SE/SE]; SE-151 85 セーデルテイエ Soedertaelje (SE).

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者; および

添付公開書類:

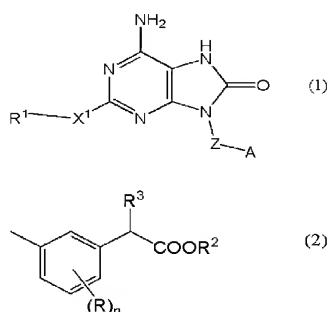
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 萩田 晴久  
(OGITA, Haruhisa) [JP/JP]; 〒3310802 埼玉県さいたま市北区本郷町243-308 Saitama (JP). 中村智昭  
(NAKAMURA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬  
株式会社内 Osaka (JP). 磯部義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目  
1番98号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 橋本和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府  
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54)Title: 8-OXOADENINE COMPOUND

(54)発明の名称: 8-オキソアデニン化合物



(57)Abstract: An 8-oxoadenine compound being useful as a Th1/Th2-selective immunomodulator, in particular, a topically administered medicine for use in the treatment or prevention of allergic diseases, viral diseases, cancer, etc., the 8-oxoadenine compound represented by the formula: (1) [wherein A is, for example, a group of the formula: (2) (wherein R<sup>2</sup> is a substituted or unsubstituted alkyl, etc.; R<sup>3</sup> is a hydrogen atom or an alkyl; R is a halogen atom, etc.; and n is an integer of 0 to 2); X<sup>1</sup> is an oxygen atom; Z is a linear or branched alkylene; and R<sup>1</sup> is an alkyl optionally substituted with an alkoxy or alkoxycarbonyl, etc., or a hydroxyl, etc.], or a pharmacologically acceptable salt of the 8-oxoadenine compound.

(57)要約: Th1/Th2選択的免疫調節剤、詳しくは、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の治療又は予防に用いられる局所投与用薬剤として有用な、式(1): [式中、Aは、以下の式(2): (式中、R<sup>2</sup>は置換

もしくは無置換のアルキル基等を表し、R<sup>3</sup>は水素原子又はアルキル基を表し、Rはハロゲン原子等を表し、nは0~2の整数を表す。]等で表される基等を表し、X<sup>1</sup>は酸素原子を表し、Zは直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、R<sup>1</sup>は、水酸基、アルコキシ基もしくはアルコキカルボニル基等で置換されていてもよいアルキル基等を表す。]で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

WO 2005/092892 A1

## 明細書

### 8-オキソアデニン化合物

#### 技術分野

[0001] 本発明は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、又は癌等の治療剤・予防剤として有用な、新規8-オキソアデニン化合物に関するものである。

#### 背景技術

[0002] インターフェロンは、哺乳動物の免疫系において重要な役割を果たしている内在性蛋白質であり、生体の非特異的防御機構の一翼を担うのみならず特異的防御機構へも大きく関与する。実際に、インターフェロンは、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患等の治療剤として臨床現場で用いられている。該インターフェロンの生合成を誘導する低分子有機化合物(インターフェロン誘導剤)は、次世代のインターフェロン剤として開発されつつあり、イミダゾキノリン誘導体(特許文献1を参照)及びアデニン誘導体(特許文献2及び特許文献3を参照)等が挙げられ、例えばイミダゾキノリン誘導体であるイミキモドは性器疣を対象とした外用の抗ウイルス剤として臨床現場で使用されている。

[0003] ところで、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているT細胞は、Th1細胞とTh2細胞の2種類に分類されるが、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4(IL-4)およびインターロイキン-5(IL-5)などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。

上記イミダゾキノリン誘導体及びアデニン誘導体は、インターフェロン誘導活性と共に、インターロイキン-4(IL-4)及びインターロイキン-5(IL-5)の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

しかしながら、これらの誘導体を抗アレルギー薬として用いるには、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応(adverse-effect)が問題になることが懸念される。

特許文献1:米国特許第4689338号明細書

特許文献2:国際公開第98/01448号パンフレット

特許文献3:国際公開第99/28321号パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明が解決しようとする課題は、免疫調節剤として有用な、新規な8-オキソアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、喘息等のアレルギー性疾患、ウイルス用いられる薬剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0005] すなわち、Th1／Th2選択的な免疫調節剤、好ましくは、インターフェロン誘導活性、IL-4もしくはIL-5等Th2細胞に起因するサイトカインの産生阻害活性を有する免疫調節剤であり、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応を抑制することを特徴とする局所投与用薬剤を提供することにある。すなわち、局所投与した場合、速やかに代謝され低活性物質に変化することを特徴とする新規な8-オキソアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、全身性の薬理学的活性が軽減された、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、もしくは癌等の治療又は予防に用いられる局所投与用薬剤を提供することにある。

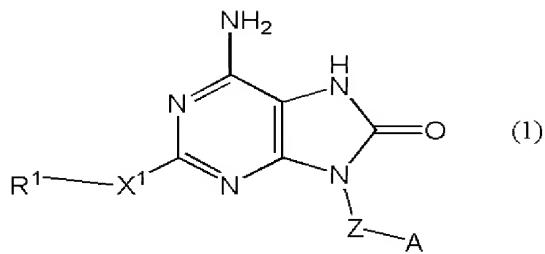
本発明者らは、喘息等の疾患に有用な、噴霧剤等として外用に用いた場合、投与局所で強い効果を発揮し、かつ全身性の副反応を示さないアレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の免疫疾患治療剤又は予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の8-オキソアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、全身性の薬理学的活性が軽減された、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、又は癌等の治療剤又は予防剤として有効である。

本発明は上記の知見をもとに完成するに至ったものである。

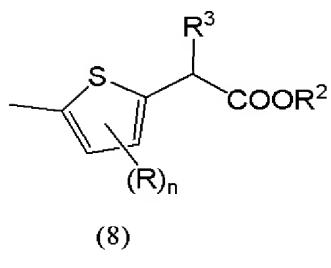
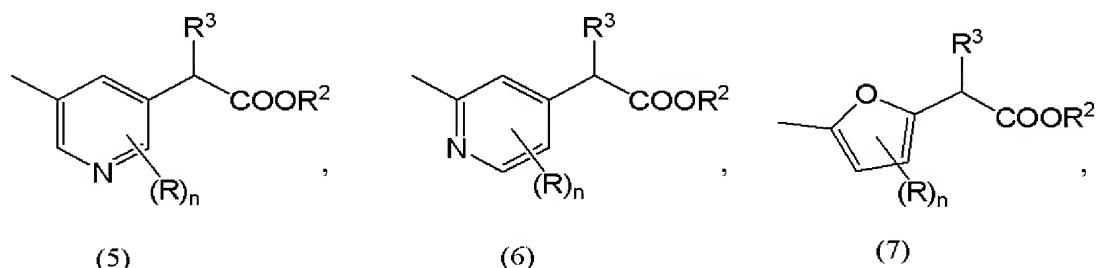
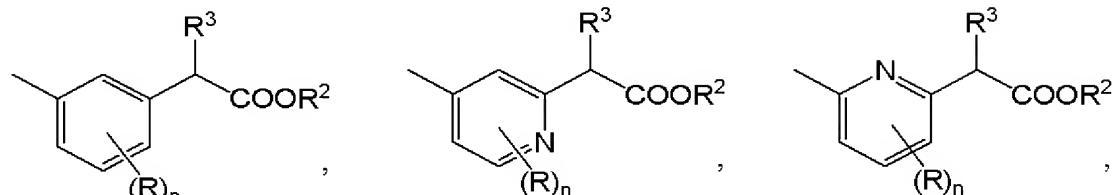
### 発明を実施するための最良の形態

[0006] すなわち、本発明は、

[1] 式(1):



[式中、Aは、以下の式(2)～式(8)のいずれかで表される基:



(式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、R<sup>3</sup>は水素原子又はアルキル基を表し、Rはハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表し、nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なっていてもよい。)を表し、

X<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、SO<sub>2</sub>、NR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は水素原子又はアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、

Zは直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。】

で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[0007] [2] 式(1)において、

R<sup>2</sup>は置換もしくは無置換の炭素数1～8のアルキル基を表し、ここでR<sup>2</sup>は1又は複数の置換基で置換されていてもよく、複数の置換基で置換されている場合、同一又は異なるっていてもよく、

前記アルキル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数3～8シクロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数3～8シクロアルコキシ基、炭素数2～10のアシルオキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリール基、又は置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～2の酸素原子および0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和ヘテロ環基から選択され、

R<sup>3</sup>は水素原子又はアルキル基を表し、

[0008] Rはハロゲン原子、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基又はジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基を表し、nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なるっていてもよく、

X<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、SO<sub>2</sub>、NR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、

Zは炭素数1～8の直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

前記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数2～5のアルコキカルボニル基、炭素数2～10のアシルオキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、同一もしくは異なる1又は2のアルキル基で置換されていてもよいウレトイド基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールチオ基、置換もしくは無置換の炭素数3～8のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～8のシクロアルコキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルチオ基、及び置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～2の酸素原子および0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環オキシ基、及び置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環チオ基から選択され、

- [0009] アミノ基、カルバモイル基及びスルファモイル基における置換基は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～8シクロアルキル基、炭素数2～5のアルキルカルボニル基、炭素数2～5のアルコキカルボニル基及び炭素数1～6のアルキルスルホニル基(前記7つの基は、それぞれハロゲン原子、水酸基又はアルコキシ基で置換されていてもよい。)から選択されるか、あるいは2個の置換基が一緒になって置換もしくは無置換の1～2の窒素原子、0～1の酸素原子及び0～1の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を有する4～7

員の含窒素飽和ヘテロ環基を形成していてもよく、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、飽和ヘテロ環基、飽和ヘテロ環オキシ基、飽和ヘテロ環チオ基及び含窒素飽和ヘテロ環基における置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～5のアルキルカルボニル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基(前記4つの基は、それぞれハロゲン原子、水酸基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基から選択されることを特徴とする、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

- [0010] [3] 式(1)において、R<sup>2</sup>がメチル基である、[1]又は[2]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；
- [4] 式(1)において、R<sup>2</sup>が置換の炭素数2～6のアルキル基である、[1]又は[2]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；
- [5] 式(1)において、R<sup>2</sup>が置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2～10のアルキル基である、[4]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；
- [6] 式(1)において、R<sup>3</sup>が水素原子である、[1]～[5]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；
- [7] 式(1)において、Zが炭素数1～6の直鎖状のアルキレンである、[1]～[6]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；
- [8] 式(1)において、X<sup>1</sup>が単結合、酸素原子又は硫黄原子である、[1]～[7]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；
- [9] 式(1)において、R<sup>1</sup>がアルコキシカルボニル基、水酸基、又はアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基である、[1]～[8]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；
- [10] 式(1)において、X<sup>1</sup>が単結合であり、R<sup>1</sup>がメトキシカルボニル基で置換された

炭素数1～6のアルキル基である、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[11] [1]～[10]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩である。ただし、以下の表1に示される化合物を除く：

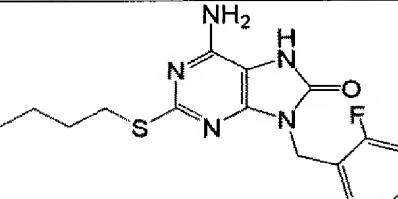
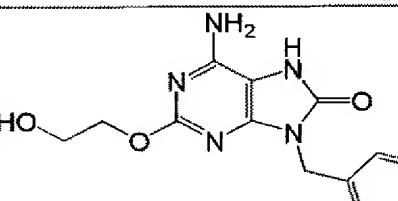
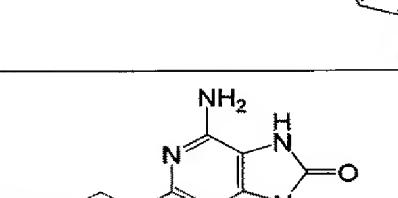
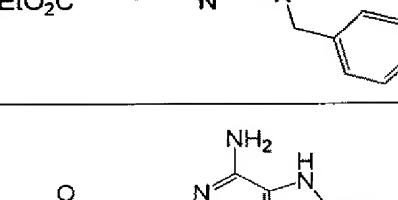
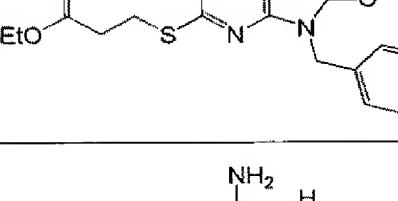
[0011]

表1

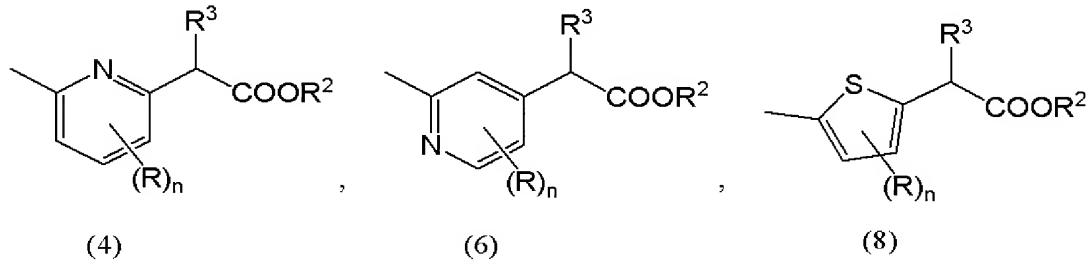
化合物名	構造式
2-ブトキシ-9-(5-メトキシカルボニルメチルフルフリル)-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-(3-エトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン	
2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-ブチルアミノ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	

2-ブトキシ-9-{3-((1R,S)-1-メトキシカルボニルエチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-{(5-メトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル}メチル-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-{3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-{2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチルオキシカルボニルメチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-{3-(メトキシカルボニルメチル)-5-メチルベンジル}-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-[2-(5-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル)エチル]-8-オキソアデニン	

2-ブトキシ-9-(6-メチル-2-(1-メトキシカルボニル)エチル-4-ピリジルメチル)-8-オキソアデニン	
2-メトキシエチル-9-(5-メチル-3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-メトキシメチル-9-[2-(5-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル)エチル]-8-オキソアデニン	
2-メトキシメチルアミノ-9-(5-メチル-3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-ブチルアミノ-9-[2-(5-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル)エチル]-8-オキソアデニン	
2-(3-エトキシプロピルチオ)-9-(3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル)-8-オキソアデニン	

2-ブチルチオ-9-(2-フルオロ-3-ヒドロキシメチルオキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(6-メチル-2-メトキシカルボニルメチル-4-ピリジルメチル)-8-オキソアデニン	
2-(2-エトキシカルボニル)エチル-9-(3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル)-8-オキソアデニン	
2-(2-エトキシカルボニルエチルチオ)-9-(3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル)-8-オキソアデニン	
2-(2-エトキシカルボニルエトキシ)-9-(3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル)-8-オキソアデニン	

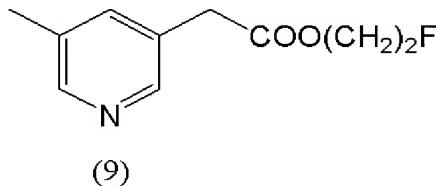
[0012] [12] 式(1)において、Aが式(4)、式(6)又は式(8)：



(式中、 $n$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同義である。)

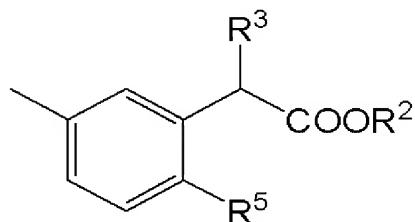
で表される基である、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[13] 式(1)において、Zが炭素数2～5の直鎖アルキレンである、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩である。ただし、Aで表される基が、式(9)：



を表す場合を除く；

[14] 式(1)において、Aが式(10)：

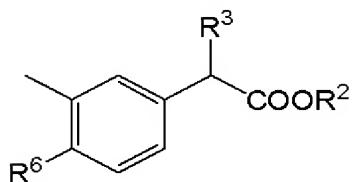


(10)

(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記と同義であり、R<sup>5</sup>はハロゲン原子又はアルコキシ基を表す。)

で表される基である、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[15] 式(1)において、Aが式(11)：



(11)

(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記と同義であり、R<sup>6</sup>はハロゲン原子又はアルコキシ基を表す。)

で表される基である、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[0013] [16] 式(1)において、Aが式(12)：



(12)

(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記と同義である。)

で表される基である、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[17] 式(1)において、R<sup>1</sup>がアルコキシカルボニル基である、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩である。ただしR<sup>2</sup>が2-フルオロエチル基を表し、Y<sup>1</sup>がエチレンを表し、かつR<sup>1</sup>がエトキシカルボニル基を表す場合を除く；

[18] X<sup>1</sup>が単結合を表す[17]に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

[19] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

[20] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする局所投与用薬剤；

[21] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする免疫調節剤；

[22] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とするウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤；

[23] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、医薬としての使用；

[24] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上

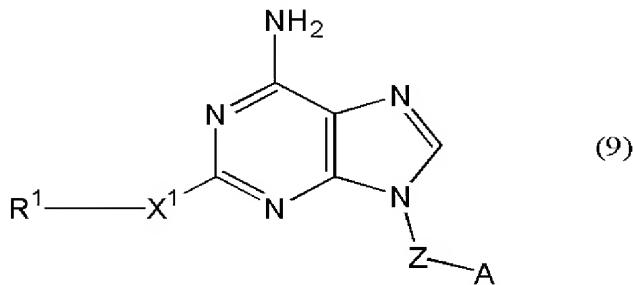
許容される塩の、免疫調節剤の製造における使用；

[25] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤の製造における使用；

[26] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することによりなる、免疫を調節する方法；

[27] [1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することによりなる、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患を治療又は予防する方法；

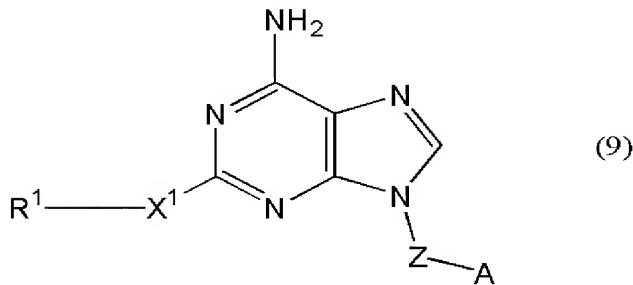
[0014] [28] 式(9)：



(式中、A、Z、R<sup>1</sup>、及びX<sup>1</sup>は前記と同義である)

で表される化合物を、臭素化した後、金属アルコキシドを反応させ、加水分解すること、あるいは臭素化した後、加水分解することを特徴とすることを特徴とする、[1]～[18]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物の製造方法；

[29] 式(9)：



(式中、A、Z、R<sup>1</sup>、及びX<sup>1</sup>は前記と同義である。)

で表される化合物；

に関するものである。

[0015] 以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素が挙げられる。好ましくはフッ素、又は塩素が挙げられる。

「アルキル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、又はデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、炭素数2～10の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、プロペニル基、1-メチルエテニル基、ブテン基、2-メチルプロペニル基、1-メチルプロペニル基、ペンテニル基、3-メチルブテニル基、2-メチルブテニル基、1-エチルプロペニル基、ヘキセニル基、4-メチルペンテニル基、3-メチルペンテニル基、2-メチルペンテニル基、1-メチルペンテニル基、1-メチルペンテニル基、3, 3-ジメチルブテニル基、1, 2-ジメチルブテニル基、ヘプテニル基、1-メチルヘキセニル基、1-エチルペンテニル基、オクテニル基、1-メチルヘプテニル基、2-エチルヘキセニル基、ノネニル基、又はデセニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルケニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルケニル基が挙げられる。

[0016] 「アルキニル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、3-メチルブチニル基、ヘキシニル基、4-メチルペンチニル基、3-メチルペンチニル基、3, 3-ジメチルブチニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、3-メチルヘプチニル

基、3-エチルヘキシニル基、ノニル基、又はデシニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1-6のアルキニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1-4のアルキニル基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、3-8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、又はシクロオクチル基が挙げられる。

「シクロアルコキシ基」としては3-8員の単環性のシクロアルコキシ基が挙げられる。具体的には、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、又はシクロオクチルオキシ基が挙げられる。

「シクロアルキルチオ基」におけるシクロアルキルは、前記シクロアルキル基と同義である。

[0017] 「アルキレン」としては、炭素数1-6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレン、又は3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。好ましくは炭素数1-4のアルキレンが挙げられる。

「アルコキシ基」としては、炭素数1-10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、又はデシルオ

キシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

[0018] 「アルキルチオ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、3-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシリチオ基、4-メチルペンチルチオ基、3-メチルペニチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、1-メチルヘキシリチオ基、1-エチルペニチルチオ基、オクチルチオ基、1-メチルヘプチルチオ基、2-エチルヘキシリチオ基、ノニルチオ基、又はデシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキルチオ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルキルチオ基が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。アルコキシカルボニル基は好ましくは炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、2-メチルエトキシカルボニル基、ブロキシカルボニル基又は2-メチルプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

[0019] 「アルキルカルボニル基」、「アルキルスルホニル基」もしくは「アルキルスルフィニル基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルスルホニル基は好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基を表す。具体的には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロピルスルホニル基、2-メチルエチルスルホニル基又はブチルスルホニル基等が挙げられる。

「アルキルアミノ基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルアミノ基は好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基を表す。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、1-

チルエチルアミノ基又はブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」における2つのアルキルは同一もしくは異なっていてもよく、「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。ジアルキルアミノ基は、好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルアミノ基を表す。具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はエチルプロピルアミノ基が挙げられる。

「ハロアルキル基」としては、1～5個の同一又は異なるハロゲン原子で置換されたアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

[0020] 「ハロアルコキシ基」としては、1～5個の同一又は異なるハロゲン原子で置換されたアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ又はペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「アリール基」としては、炭素数6～10のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基が挙げられる。「アリールオキシ基」及び「アリールチオ基」におけるアリールは前記アリール基と同義である。

「ヘテロアリール基」としては、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子及び0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、又はオキサゾリル基等が挙げられる。「ヘテロアリールオキシ基」及び「ヘテロアリールチオ基」におけるヘテロアリールは前記ヘテロアリール基と同義である。

[0021] 本明細書において、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシルオキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモ

イル基、置換もしくは無置換のウレトイド基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールチオ基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルコキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルチオ基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環オキシ基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環チオ基等が挙げられる。

前記アシリルオキシ基としては、炭素数2～10のアシリルオキシ基が挙げられ、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロアリールカルボニルオキシ基等が挙げられる。前記アルキルカルボニルオキシ基における「アルキル」としては、それぞれ前記アルキル基と同じものが挙げられる。前記アリールカルボニルオキシ基における「アリール」としては、それぞれ前記アリール基と同じものが挙げられる。前記ヘテロアリールカルボニルオキシ基における「ヘテロアリール」としては、それぞれ前記ヘテロアリール基と同じものが挙げられる。

[0022] 飽和ヘテロ環基としては、0～2個の窒素原子、0～2個の酸素原子及び0～2個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和ヘテロ環基が挙げられる。具体的には、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフルニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等が挙げられる。

置換もしくは無置換の「アミノ基」、置換もしくは無置換の「カルバモイル基」及び置換もしくは無置換の「スルファモイル基」における置換基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基又はアルキルスルホニル基が挙げられる。ここで、前記7つの基はそれぞれハロゲン原子、水酸基又は炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。

あるいは、アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基の2個の置換基は一緒になって、置換もしくは無置換の1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原始を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成していてもよい。当該4～7員の含窒素飽和ヘテロ環としては、アゼチジン

、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、パーアヒドロアゼピン等が挙げられる。

[0023] 本明細書において、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、飽和ヘテロ環基、飽和ヘテロ環オキシ基、飽和ヘテロ環チオ基および含窒素飽和ヘテロ環が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基(前記アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基及びアルコキシカルボニル基は、それぞれハロゲン原子、水酸基又はアルコキシ基で置換されてもよい。)、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

式(1)において、Aは好ましくは、前記の式(2)、式(3)、式(4)、式(7)又は式(8)で示される基を表し、更に好ましくは式(2)、式(7)又は式(8)で示される基を表す。

式(2)～式(8)で示される基において、Rとして好ましくは、フッ素、塩素、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基、ジメチルアミノ基等が挙げられる。

式(2)～式(8)で示される基において、nは好ましくは0又は1を表す。

式(2)～式(8)で示される基において、R<sup>2</sup>は好ましくは、炭素数1～4のアルキル基、置換の炭素数2～8のアルキル基又は炭素数3～8のアシルオキシアルキル基を表す。前記置換の炭素数2～6のアルキル基における置換基として、好ましくは、置換もしくは無置換のアミノ基が挙げられる。また、前記アシルオキシアルキル基として、具体的にはアセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ベンゾイロキシメチル等が挙げられる。

[0024] 更に好ましくは、R<sup>2</sup>はメチル基、又は置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2～6のアルキル基を表す。

又、R<sup>2</sup>が水素原子で表される化合物は、R<sup>2</sup>が水素原子以外で表される式(1)の化合物の製造中間体としても有用である。また、R<sup>2</sup>が水素原子で表される化合物はR<sup>2</sup>が水素原子以外で表される式(1)の化合物の代謝生成物に相当し、式(1)の化合物

の薬物動態を調べるための試薬としても有用である。

式(2)～式(8)で示される基において、R<sup>3</sup>は好ましくは水素原子又はメチル基を表し、更に好ましくは水素原子を表す。

式(1)において、Zは好ましくは炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、更に好ましく炭素数1～5の直鎖状のアルキレン、すなわちメチレン、メチルメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン又はペンタメチレン、ヘキサメチレンを例示することができる。更に好ましくは炭素数1～4のアルキレンを表す。

式(1)において、X<sup>1</sup>がNR<sup>4</sup>で表される場合、R<sup>4</sup>は好ましくは水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子又はメチル基を表す。X<sup>1</sup>は好ましくは、単結合、酸素原子又は硫黄原子を表す。

式(1)において、R<sup>1</sup>は、好ましくは置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表し、具体的にはそれぞれ置換もしくは無置換のメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルブチル基等が挙げられる。R<sup>1</sup>は、好ましくは直鎖状の炭素数1～4のアルキル基を表す。

[0025] R<sup>1</sup>が置換アルキル基を表す場合、同一もしくは異なる1又は複数、好ましくは1～3の置換基で置換されていてもよい。当該置換アルキル基の置換基として、好ましくはフッ素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基、炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルスルホニル基(当該アルコキシ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基及びアルキルスルホニル基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニル基又はピリジル基等で置換されていてもよい。)、アミノ基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルアミノ基、ハロアルコキシ基、モルホリノ基、1-ピペラジニル基、1-ピロリジニル基、フェニル基、又はピリジル基等が挙げられる。更に好ましくは、当該置換基としては水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基又は炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状

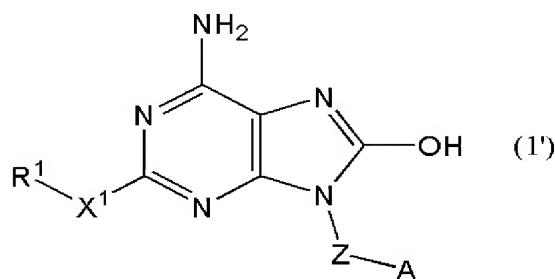
のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

前記アルコキシ基として具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ等が挙げられる。前記アルキルチオ基として具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロチオ基等が挙げられる。前記アルコキシカルボニル基として、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。前記アルキルスルホニル基として具体的には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等が挙げられる。前記ハロアルキル基として、具体的にはトリフルオロメチル基等が挙げられる。前記ハロアルコキシ基として、具体的にはトリフルオロメトキシ基等が挙げられる。

[0026] 本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1')：



(式中、A、X<sup>1</sup>、Z及びR<sup>1</sup>は前記と同義である。)

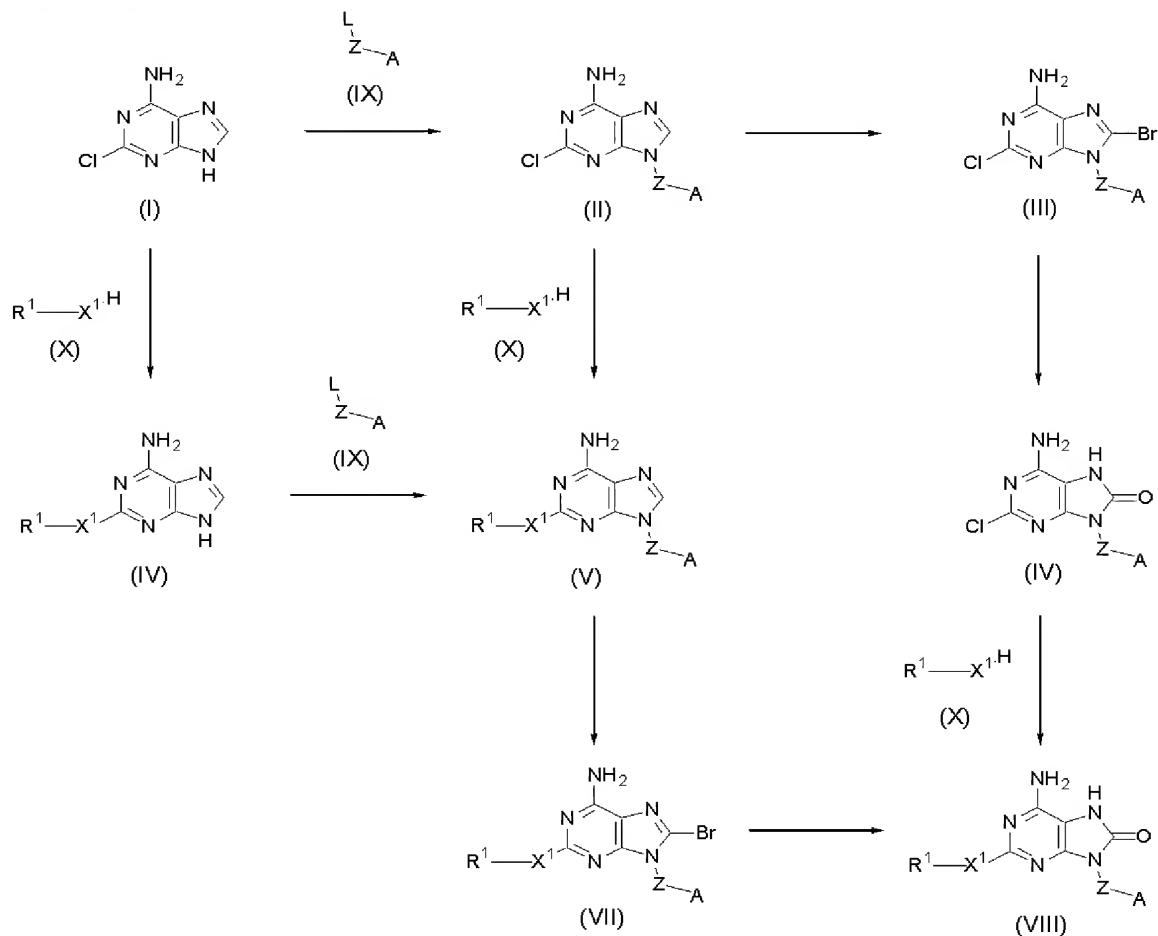
で表されるヒドロキシ体である。

[0027] 薬学上許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩と

しては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で表される化合物は、水和物、又はエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

[0028] 式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法又はそれに準じた方法に従い製造することができる。

### 製造方法1



(式中、Lは脱離基を表し、A、 $R^1$ 、 $X^1$ 及びZは前記と同義である。)

化合物(II)は、化合物(I)と化合物(IX)とを塩基存在下、反応させることにより得るこ

とができる。

[0029] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(III)は、化合物(II)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、又はN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、又は二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VI)は、化合物(III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させ、酸性条件下で処理することにより得ることができる。

[0030] 金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又は用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、又は、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドも

しくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VIII)は、化合物(IV)と化合物(X)とを反応させることにより得ることができる。

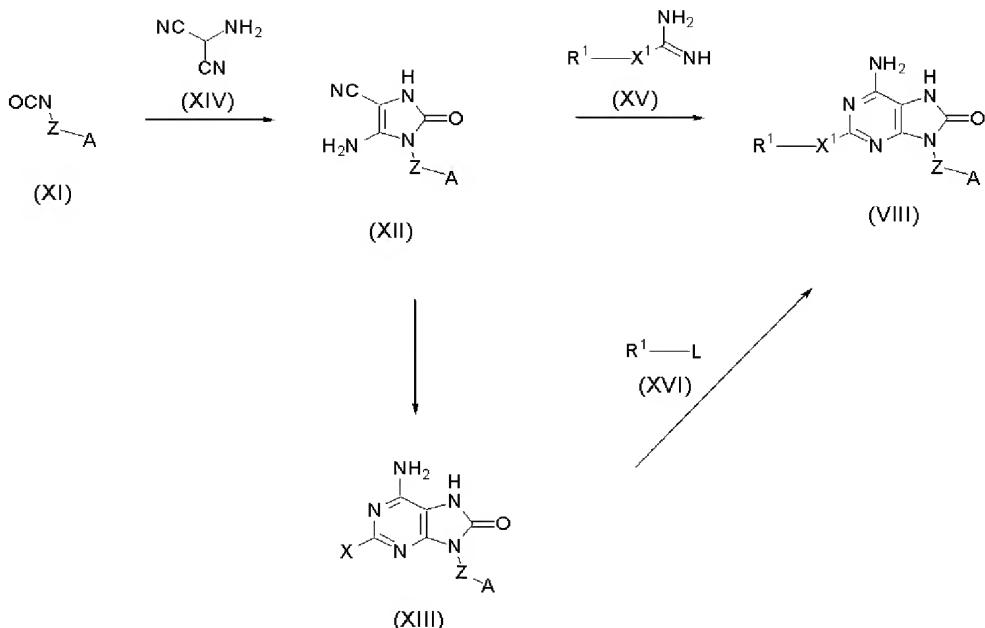
[0031]  $X^1$ が $NR^4$ の場合は、塩基存在下又は非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選択される。

$X^1$ が酸素原子又は硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選択される。

また、 $X^1$ が $SO_2$ の場合、対応する $X^1$ が硫黄原子である製造中間体を、オキソン又はm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

なお、化合物(I)から化合物(VIII)を製造する工程において、上記と同様の方法で化合物(II)から化合物(V)を合成するか、化合物(I)から化合物(IV)を経由して化合物(V)を合成し、化合物(VII)へと誘導した後、化合物(VIII)を得ることもできる。

[0032] 製造方法2



(式中、Lは脱離基を表し、A、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>及びZは前記と同義であり、Xはアミノ基、水酸基、又はメルカプト基を表す。)

化合物(XII)は、化合物(XI)と化合物(XIV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

[0033] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VIII)は、化合物(XII)と化合物(XV)とを塩基存在下又は非存在下、反応させることにより得ることができる。

[0034] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、

炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行つてもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

なお、化合物(XII)から化合物(VIII)を製造する工程において、化合物(XIII)を合成し、化合物(VIII)を得ることもできる。

Xがアミノ基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とグアニジンとを塩基存在下又は非存在下、反応させることにより得ることができる。

[0035] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行つてもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0036] Xが水酸基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)と尿素とを塩基存在下又は非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒

、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xがメルカプト基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とベンゾイルイソチオシアネートを塩基存在下又は非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

[0037] ベンゾイルイソチオシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシドもしくはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0038] 化合物(VIII)は、化合物(XIII)と化合物(XVI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はt-ブトキシカ

リウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

本発明のアデニン化合物の原料化合物である式(XI)、(X)、(XIV)、(XV)、又は(XVI)の化合物は、公知であるか当業者の常法に従い、製造することができる。

[0039] 本発明のアデニン化合物、その中間体、又はその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適當な工程、すなわち製造法1又は2で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、又は官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、又は「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ、Inc、1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増炭反応としては、例えば、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシリ化又はスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

また、本発明の化合物又はその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、オキソ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」などに詳細に記されている。

本発明の式(1)の化合物、又はそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、又は再結晶等

で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

[0040] 本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、又は途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、又はアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、及びこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、又はカンファースルホン酸もしくはブロモカンファースルフォン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸、又はアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えはメ

タノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒及びこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理しフリーアイドとして得ることもできる。

[0041] 本発明の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩は、免疫調節剤として有用であり、免疫応答の異常を伴う疾患(例えば自己免疫疾患やアレルギー性疾患)や、免疫応答を賦活することが求められる各種感染症や癌等の疾患の治療剤又は予防剤として有用である。例えば、本発明の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩は、以下の(1)～(8)に挙げられる疾患の治療剤又は予防剤として有用である：

(1)呼吸器系疾患として、喘息(気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物(例えばアスピリンやインドメタシンなどのNSAID)誘発性喘息、粉塵誘発性);間欠性、持続性、あらゆる原因による気道過敏症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);気管支炎;感染性気管支炎;好酸球増加性の気管支炎;気腫;気管支拡張症;のう胞性線維症;サルコイドーシス;農夫肺及び関連疾患;過敏性肺炎;肺線維症;突発性線維の歯槽骨炎;突発性間質性肺炎;抗新生物療法、及び結核菌、アスペルギルス又は他の真菌感染症を含む慢性感染症に起因する線維症;肺移植による合併症;肺脈管の血管炎、血栓症及び肺高血圧に関する疾患;気道の炎症や分泌物による慢性の咳や医原性の咳の治療を含む鎮咳;薬物性もしくは血管運動神経系の鼻炎を含む、急性又は慢性の鼻炎;神経性の鼻炎や花粉症を含む永続性もしくは季節性のアレルギー性鼻炎;鼻のポリープ;感冒症や呼吸器系のシチウムウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)及びアデノウイルスによる感染症を含む急性のウイルス感染;

(2)皮膚疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎やその他湿疹性皮膚炎、及び遲発性過敏反応;脂漏性皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎、扁平苔癬や萎縮症、壞疽性臍皮症、皮膚の肉腫、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、血管浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚反応の好酸球増加(症)、円形

脱毛症、男性の脱毛、スウェーツ症候群、Weber—Christian症候群、多発性の紅斑；感染性もしくは非感染性の小胞炎；panniculitis；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性の皮膚癌や他のディスプラスチック病変；固定葉疹を含む薬物誘導性の疾患；

- [0042] (3)眼疾患として、眼瞼炎；永続性もしくは季節性のアレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部もしくは後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫；網膜の変性や炎症を伴う疾患；交感神経性の眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌もしくは細菌の感染症；
- (4)性尿器の疾患として、間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性及び慢性(間質性)の膀胱炎や膀胱炎やハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性及び慢性の尿道炎；前立腺炎；精巣上体炎；卵巣炎や卵管炎；外陰膿炎；ペーロニ病；勃起障害(男性及び女性)；
- (5)同種(異系)移植の拒絶反応として、例えば腎臓、心臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜等の移植、輸血における急性及び慢性の拒絶反応；慢性の移植片—ホスト間の疾患；
- (6)自己免疫疾患として、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、全身エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本病、Grave病、Addison病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、アンチホスホリピッド症候群、サザリー(Sazary)症候群等の自己免疫疾患；
- (7)癌疾患として、前立腺癌；乳癌；肺癌；子宮癌；脾臓癌；大腸及び結腸癌；胃癌；皮膚癌；脳腫瘍；骨髄性の癌(例えば白血病等)；リンパ増殖系システムの癌(悪性リンパ腫(Hodgkin病)等)；癌の転移もしくは再発；腫瘍随伴症候群；
- (8)感染症として、生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、ヘルペスウイルス疾患、伝染性軟属腫、痘瘡、後天性免疫不全症候群(AIDS)、CMV、VZV、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルスもしくはパラインフルエンザウイルスによる感染症等のウイルス性疾患、結核、ハンセン氏病等の細菌性の疾患、各種真菌、カンジダ、クラミジアもしくはアスペルギルスによる感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパンソーマによる感染症、リーシュマニア症等のその他感染症。

あるいは、本発明の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩は、ワクチンアジュバントとしても有用である。

[0043] 本発明の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩は、インターフェロン誘導活性、及び／又はインターロイキン4及びインターロイキン5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞(Th1細胞)/タイプ2ヘルパーT細胞(Th2細胞)選択的な免疫調節作用を有する薬剤として作用する。すなわち、好ましくは、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起因とする喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、インターフェロン- $\alpha$  やインターフェロン- $\gamma$  の誘導活性等の免疫賦活化作用を有するため、好ましくは、癌、B型もしくはC型肝炎ウイルス、HIVもしくはヒトパピローマウイルス疾患(HPV)等の感染によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。

本発明の化合物は、投与形態については特に限定は無く、経口又は非経口的に投与される。経口投与用の製剤としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与用の製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、直腸内投与剤、吸入剤、噴霧剤(スプレー剤、エアゾル剤、又は吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤等)、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、外用散剤等を挙げることができる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、界面活性剤、防腐剤、香料等を含有することができ、2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。

[0044] 経口投与用製剤のうち、乳剤及びシロップ剤等の液体製剤は、水；ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類等の製剤用添加

物を用いて製造することができる。カプセル剤、錠剤、散剤及び顆粒剤等の固形製剤は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤；デンプン、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤等を用いて製造することができる。

非経口投与用製剤のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤等の形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製できる。例えば、注射剤は塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は例えばカカオ脂等の担体を用いて。通常は坐剤の形態として調製することができる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10 w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性又は油性基剤に好適な増粘剤及び／又はゲル化剤及び／又は溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水及び／又は液体パラフィンなどの油又は落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、又はポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤及びゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蠟、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体及び／又はモノステアリン酸グリセリル及び／又は非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01～10 w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性又は油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、又は増粘剤を含んでいてもよい。

[0045] 外用散剤には通常0.01～10 w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、又はデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性又は非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤又は防腐剤を含んでいてもよい。

スプレー剤は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、又は計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液又は溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン又はそれらの混合物などの適切な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロ-n-プロパン又はそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸又はレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでいてもよい。

吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセル又はカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖又はデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセル又はカートリッジには通常 $20\text{ }\mu\text{g}$ ～ $10\text{ mg}$ の本発明の化合物が含まれる。又は別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

[0046] 本発明の8-オキソアデニン化合物は、局所投与用製剤として非経口で投与することが好ましい。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、又は吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、外用散剤等が挙げられる。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001～10重量%であり、好ましくは0.005～1%である。また、吸入又は通気用散剤において用いられる割合は、0.1～5%の範囲内である。

エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量又はエアゾルの「ひと吹きの量」には、本発明で用いられる化合物が $20\text{ }\mu\text{g}$ ～ $2000\text{ }\mu\text{g}$ 、好ましくは約 $20\text{ }\mu\text{g}$ ～ $500\text{ }\mu\text{g}$ 含まれる。投与は1日に1回又は1日に数回、例えば2、3、4又は8回でよく、例えば各回1、2又は3用量を与える。

本発明の8-オキソアデニン化合物、好ましくは式(1)において $R^2$ が水素原子以外を表す化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩は、局所投与された場合、投与組織で薬効を示すが、生体内の酵素により、実質的に薬効が減弱し

た別の化合物(分解物)に変換され、全身性の薬理学的活性を示さないことを特徴とする局所投与用薬剤としても有用である。ここで薬効とは、化合物の薬理学的活性を表し、具体的には、インターフェロン誘導活性、インターロイキン4産生阻害活性、及び／又はインターロイキン5産生阻害活性等が挙げられる。

好ましくは、分解物は親化合物よりも10倍、より好ましくは100倍、さらに好ましくは1000倍薬効が減弱している。

[0047] 該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ましくは、in vitro評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、Method in ENZYMOLOGY(アカデミックプレス)等に記載されている方法、市販のELISAキット(例えば、AN' ALYSA(Immunoassay System)等)を用いる方法、又は本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

例えば、インターフェロン誘導活性を、ラット脾細胞を用いたバイオアッセイで測定し、親化合物(本発明の化合物)とその分解物について同一濃度でのインターフェロン産生量(IU/ml)を比較することができる。また、一定のインターフェロン産生能力を示す親化合物及びその分解物の薬物濃度を比較することもできる。

また、薬理学的活性として、インターフェロン誘導活性等に基づく生体内における生体内作用が挙げられる。該生体内作用としては、免疫賦活作用、インフルエンザ様症状等が挙げられる。免疫賦活作用としては、ナチュラルキラー(NK)細胞等の細胞障害活性を誘導すること等が挙げられ、インフルエンザ様症状としては、発熱等が挙げられる。発熱とは、哺乳動物における体温の上昇を表し、例えば、ヒトでは平熱以上に体温が上昇することを表す。

[0048] 局所投与の方法としては特に限定は無いが、鼻腔、肺胞もしくは気道に対して投与する場合には通気又は吸入による投与方法、皮膚に対して投与する場合には皮膚への塗布による投与、経眼的に投与する場合には点眼による投与等が挙げられる。好ましくは、通気又は吸入による投与方法が挙げられる。

本発明の局所投与用薬剤が、局所投与された場合、ヒト又は動物の血中等で分解されて分解物となることは、例えば、in vitro評価試験において、血清中、又は肝S9中の半減期によつても確認することができる。in vitro評価試験において本発明の

化合物の半減期を決定する試験法については公知である。

本発明の化合物は、in vitro評価試験において、肝S9中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。また、本発明の化合物は、血清中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。

上記「分解物」としては、式(1)においてエステル結合が、加水分解されて生成するカルボキシ基を有する化合物が挙げられる。

[0049] 本発明の化合物の、肝S9中の半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を肝S9溶液に添加し、37±0.5°Cで、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、肝S9溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。具体的には実施例に記載された方法が挙げられる。

ここで肝S9とは、哺乳動物の肝臓を生理食塩水、シュークロース溶液、KCl溶液等の水溶液中でホモジネートした後、9000xgで遠心分離しその上清画分を集めたものを表す。ここで水溶液は、通常肝臓に対して2～4倍量用いる。哺乳動物としては、ヒト、イヌ、ウサギ、モルモット、マウス、又はラット等が挙げられる。肝S9は、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

本発明の化合物の、血清中半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を血清溶液に添加し、37±0.5°Cで、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、血清溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。

ここで血清とは、血液から血球や血液凝固因子を遠心分離等により除去した上清画分を表し、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

[0050] 本発明は更に、式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、又は式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を、本明細書に記載された疾患の治療のために、逐次もしくは同時に、1又は複数の他の治療剤と組み合わせて投与する、併用療法を包含する。

特に、炎症性疾患、COPD、喘息及びアレルギー性鼻炎の治療には、抗TNFモノクローナル抗体(例えばレミケード、CDP-870及びアダリムマブ)やTNF受容体イムノグロブリン分子(例えばエンブレル)等のTNF- $\alpha$ 阻害剤;局所もしくは全身に投与される非選択的シクロオキシゲナーゼ:COX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン及びイブプロフェン等のプロピオニ酸類、メフェナム酸等のフェナメイト、インドメタシン、スリングダック、アザプロパゾン、フェニルブタゾン等のピラゾロン、アスピリン等のサリチル酸塩)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブ及びエトリコキシブ);グルココルチコイド(局所、経口、筋肉内、静脈内あるいは関節内投与される);メトレキセート、レフルノミド;ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィン又は他の非経口もしくは経口の金製剤等が挙げられる。

本発明はまた、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤又は5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニストとの併用を包含する。例えば、ジロイトン;ABT-761;フェンロイトン;テポキサリン;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルフォニアミド;2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン;ゼネカZD-2138などのメキシテトラヒドロピラン;SB-210661;L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物;L-746530等の2-シアノキノリン化合物;MK-591、MK-886及びBAY-X-1005等のインドール及びキノリン、

[0051] 本発明はまた、本発明の化合物と、以下の群から選択される、ロイコトリエン(LT)B4、LTC4、LTD4、LTE4の受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する:  
L-651392等のフェノチアジン化合物;CGS-25019等のアミジノ化合物;オンタゾラスト等のベンゾキサラミン;BIIL284/260等のベンゼンカルボキシミダミド;及びザフィルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、バールカスト(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イナルカスト(CGP45715A)及びBAY-X-7195等の化合物。

本発明はまた、本発明の化合物及びテオフィリンやアミノフィリンを含むメチルキサンタニン等のホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤;PDE4阻害剤を含む選択的なPDE

イソエンザイム、PDE4Dのアイソフォーム、及びPDE5阻害剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、経口又は局所で投与される、本発明の化合物と、例えば、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリヴァスチン、テルフェナジン、アステミジール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロロフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、及びミゾラスチン等のヒスタミンH1受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、胃腸を保護するヒスタミンタイプ2受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ヒスタミンタイプ4受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、及びエチルノルエピネフリン塩酸塩等の、 $\alpha$ -1/ $\alpha$ -2アドレナリン受容体アゴニスト、血管を収縮させる交感神経刺激剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、アトロピン、ヒオシン、グリコピロレート、イプラトロピウムプロミド;チオトロピウムプロミド;オキシトロピウムプロミド;ピレンゼビン;及びテレンゼビン等のムスカリ受容体(M1、M2及びM3)アンタゴニストを含む抗コリン剤との併用療法を包含する。

[0052] 本発明はまた、本発明の化合物と、インプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトールテロールメシレート及びピルブテロール等の、 $\beta$ -アドレナリン受容体アゴニスト( $\beta$ 受容体サブタイプ1-4を含む)剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ナトリウムクロモグリケートやネドクロミルソディウム等の、クロモンとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、インスリン様成長因子タイプ1(IGF-1)ミックとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、フルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニド及びモメタゾンプロエート等の吸入グルココルチコイド等との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、すなわち、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、アグウリカナーゼ、特にコラゲナーゼー1(MMP-1)、コラゲナーゼー2(MMP-8)、コラゲナーゼー3(MMP-13)、ストロメリシンー1(MMP-3)、ストロメリシンー2(MMP-10)及びストロメリシンー3(MMP-11)、MMP-9及びMMP-12等との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及びCCR11(CCファミリー)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及びCXCR5(C-X-Cファミリー)；CX3CR1等のC-X3-Cファミリーのアンタゴニスト等の、ケモカイン受容体の制御剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、サイトカインもしくはサイトカインシグナル伝達経路上で作用する薬剤を含むサイトカイン機能制御剤、例えば $\alpha$ -、 $\beta$ -及び $\gamma$ -インターフェロン、インターロイキン1-15を含むインターロイキン(IL)、及びインターロイキンアンタゴニスト又は阻害剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、イムノグロブリン(Ig)、イムノグロブリン製剤、抗IgE抗体(オマリズマブ)などのIg機能を制御する抗体やアンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0053] 本発明はまた、本発明の化合物と、サリドマイド及びその誘導体、レチノイド、ジトラノール及びカルシポトリオール等の全身もしくは局所に投与される抗炎症剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 $\beta$ -ラクタム、フルオロキノロン、及び吸入アミノグリコシド等の抗菌剤；及び、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン；ザナマビル、オセルタマビル；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサクイナビルなどの酵素阻害剤；ディダノシン、ラミブジン、スタ

ブジン、ザルシタビン、ジドブジン等の核酸逆転写酵素阻害剤；ネビラピンやエファビレン等の非核酸逆転写酵素阻害剤等の抗ウイルス剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ガン治療用の薬剤として知られているものとの併用療法を包含する。好ましい薬剤としては以下のものが挙げられる：

(i) 抗増殖性薬剤／抗腫瘍剤及びその組み合わせであって、腫瘍の治療剤として使われているもの。例えば、アルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジエンマスター、メルファラン、クロラムブシリ、ブスルファン、及びニトロソウレア)；抗代謝剤(例えば5-フルオロウラシルやテガファーのようなフルオロピリミジン、ラルタイトレキセド、メトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシレア、ゲムシタビン及びパクリタキセル等のアンチフォレート)；抗腫瘍性抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、及びミスママイシン等のアンスラサイクリン)；抗有糸分裂剤(例えば、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン及びビノレルビン等のビンカアルカロイド、タキソールやタキソトーレ等のタキソイド)；及びトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドやテニポシド等のエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトシン)、

(ii) 抗エストロゲン剤(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びヨードキシフェンなど)、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及びシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト(例えばゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン)、プロゲストゲン(例えばメグストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール及びエキセメスタン)及び $5\alpha$ -レダクターゼ阻害剤(例えばフィナステリド)等の細胞増殖抑制剤、

[0054] (iii)がん細胞の浸潤を阻害する薬剤(例えばマリマstatt等のメタロプロテーゼ阻害剤やウロキナーゼプラスミノーゲン活性化受容体の機能の阻害剤)

(iv)成長因子の機能阻害剤、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体(例えば抗erbb2抗体トラスツズマブ及び抗erbb1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルト

ランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン／スレオリンキナーゼ機能阻害剤；例えば、上皮細胞増殖因子の阻害剤(例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(Gefitinib、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(erlotinib、OSI-774)及び6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤；例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；及び肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤

(v) 血管新生阻害剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するもの(例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際公開パンフレット:WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、及びWO98/13354に開示された化合物)、及び他のメカニズムで作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 及びアンジオスタチン機能阻害剤)

(vi) コンプレタスタチンA4や国際公開パンフレット:WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号及びWO02/08213号に開示された化合物等の血管損傷(vascular damaging agents)剤、

(vii) アンチセンス療法、例えばISIS2503などの、上記のターゲットに対するアンチセンス、抗-ras アンチセンス、

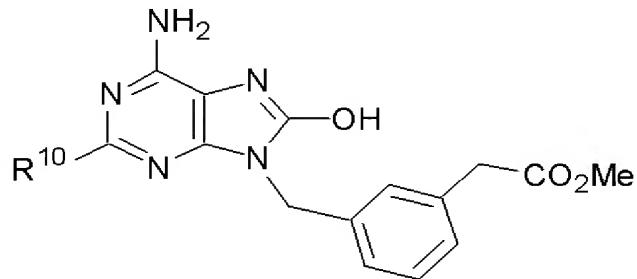
(viii) 遺伝子療法、例えば、異常p53や異常BRCA1もしくはBRCA2等の異常遺伝子を交換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌ニトロリダクター酵素を用いるなどのGDEPT(Gene-directed enzyme pro-drug therapy)のアプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の、化学療法や放射線療法に対する患者のトレランスを増強させるアプローチ、及び

(ix) 免疫療法のアプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4又はGranulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(M-CSF)等のサイトカインを暴露するex-vivo、in-vivoでの患者の癌細胞への免疫を増強するためのアプローチ、T細胞アナジーを減少させるアプローチ、サイトカインを暴露した樹状細胞などの免疫細胞を移植するアプローチ、サイトカインを暴露した腫瘍細胞株を用いるアプロ

ーチ、及び抗イディオティピック抗体を用いるアプローチなど。

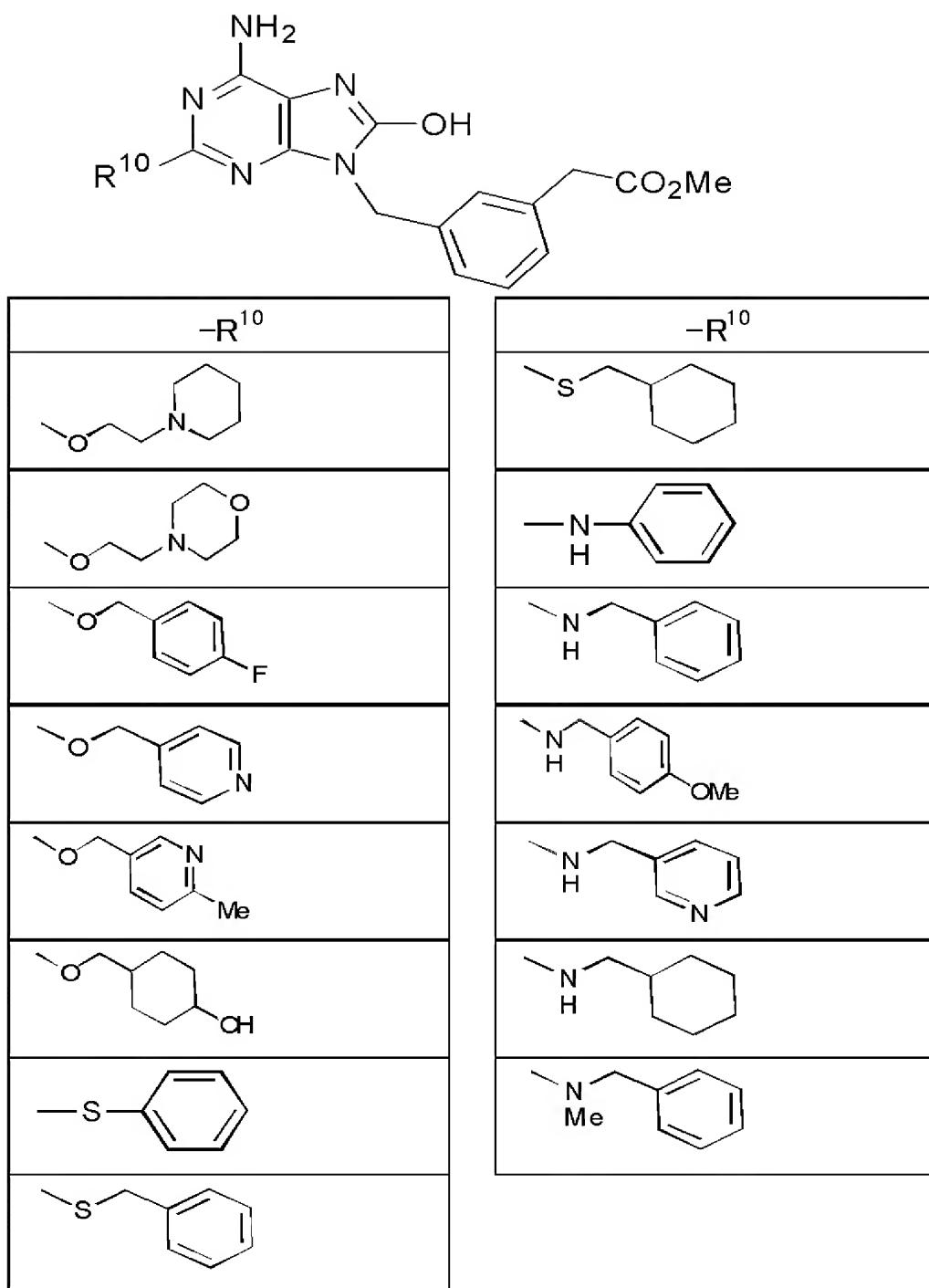
[0055] 以下の表2～表56に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、以下の表2～表56において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記しているが、8-オキソ型と区別されるものではない。

表2

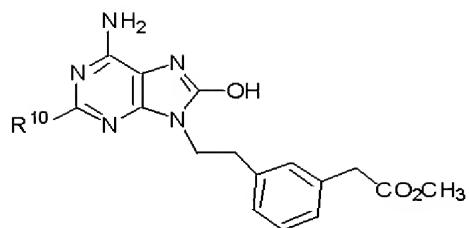


$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_5OH$	$-O(CH_2)_2NMe_2$	$-NH(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_2OPr$	$-O(CH_2)_3NMe_2$	$-NH(CH_2)_2SMe$
$-O(CH_2)_3OMe$	$-O(CH_2)_2CF_2CF_3$	$-NH(CH_2)_3SMe$
$-O(CH_2)_3OEt$	$-S(CH_2)_3OMe$	$-NH(CH_2)_3CF_3$
$-O(CH_2)_4OMe$	$-S(CH_2)_2SMe$	$-NMe(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_2SMe$	$-S(CH_2)_3SMe$	$-NMe(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2SEt$	$-S(CH_2)_3Me$	$-CH_2COOMe$
$-O(CH_2)_3SMe$	$-S(CH_2)_3CF_3$	$-CF_3$
$-O(CH_2)_2SO_2Me$	$-NH(CH_2)_2OH$	
$-O(CH_2)_2SO_2Et$	$-NH(CH_2)_3OH$	
$-O(CH_2)_3SO_2Me$	$-NH(CH_2)_4OH$	

[0056] 表3

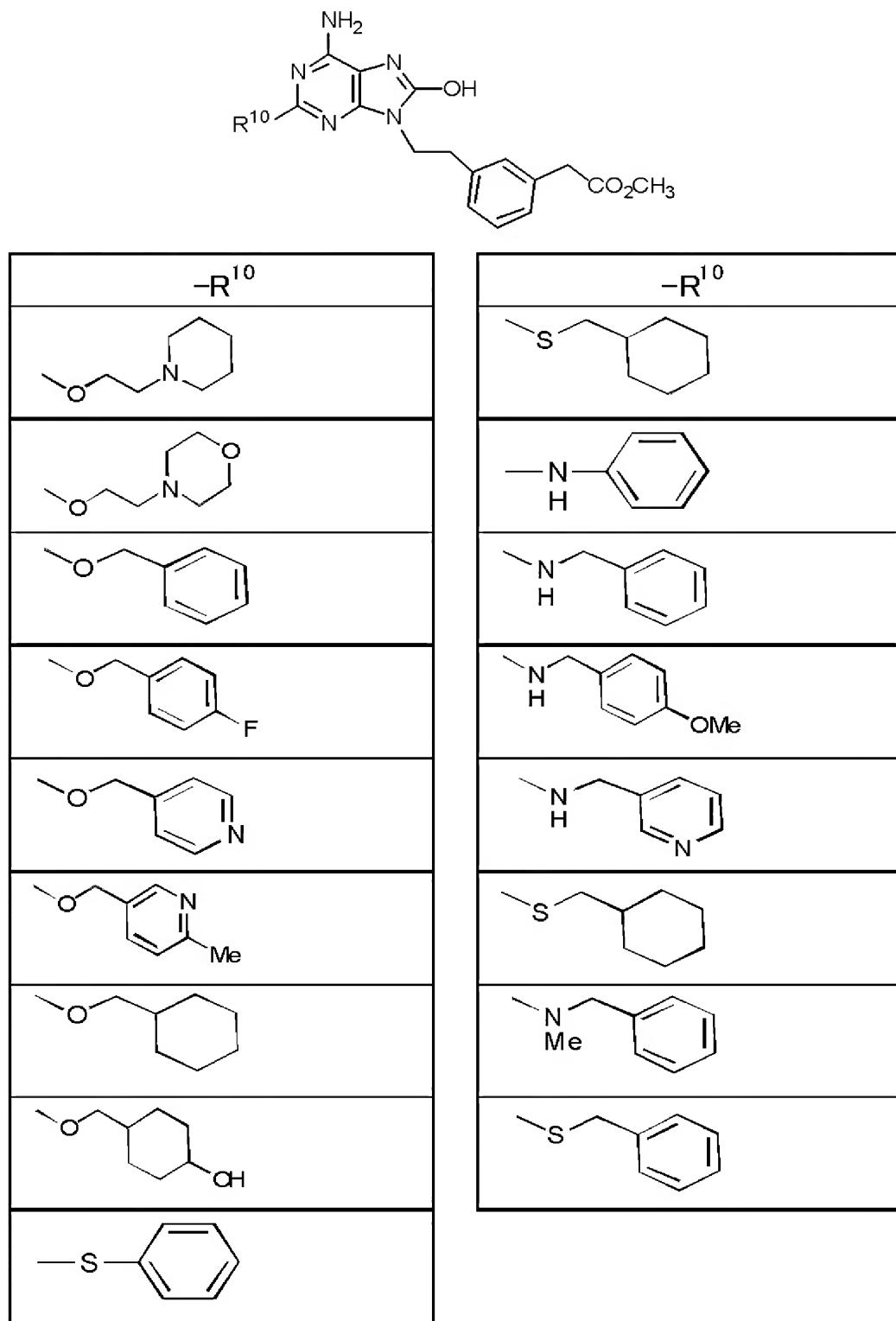


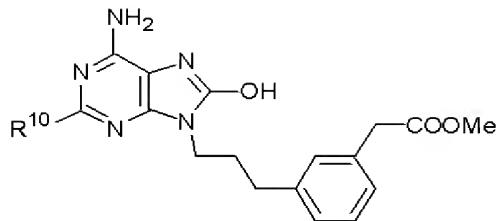
[0057] 表4



$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^{10}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Et}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Me}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2\text{CF}_3$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OPr}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$	$-\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SEt}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$	$-\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$	$-\text{CH}_2\text{COOMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$
		$-\text{CF}_3$

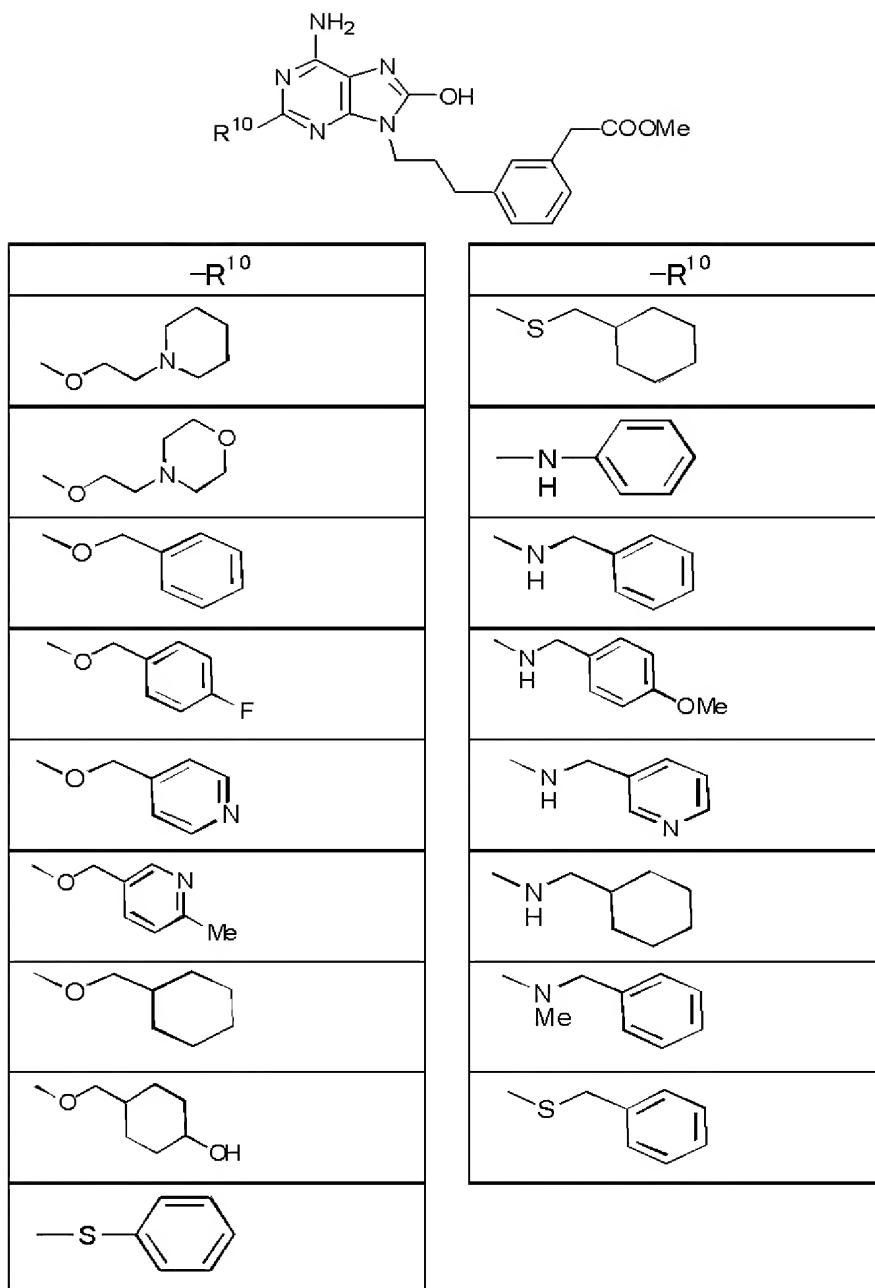
[0058] 表5



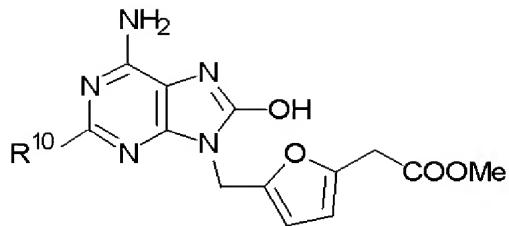


$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^{10}$	$-\text{R}^{10}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Et}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Me}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OEt}$	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2\text{CF}_3$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OPr}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$	$-\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SEt}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$	$-\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$	$-\text{CH}_2\text{COOMe}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{Me}$	$-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$
		$-\text{CF}_3$

[0060] 表7

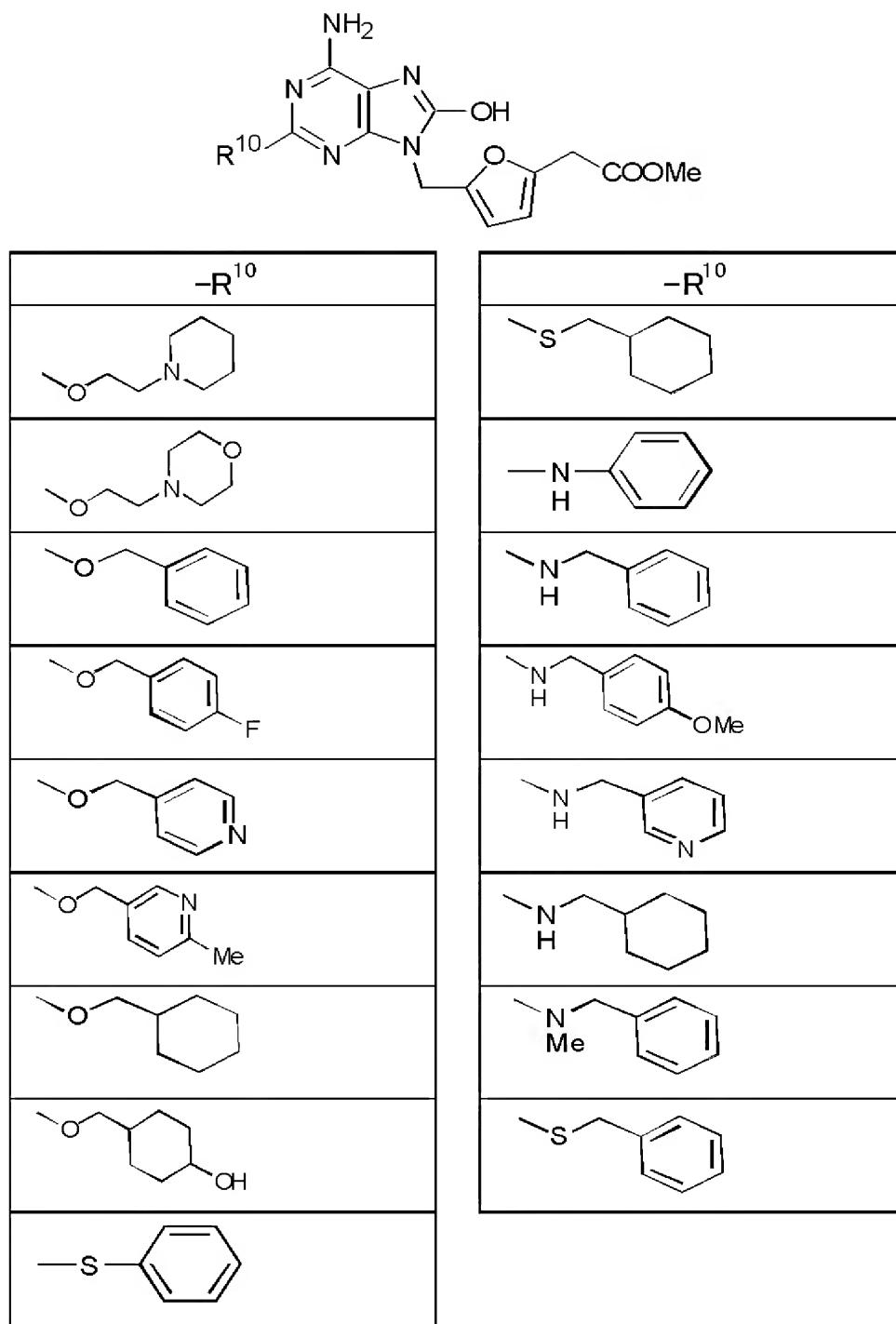


[0061] 表8

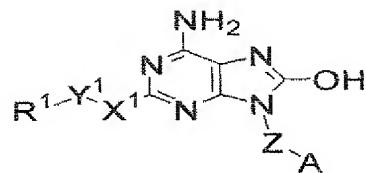


$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2OH$	$-O(CH_2)_2SO_2Et$	$-S(CH_2)_3CF_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-O(CH_2)_3SO_2Me$	$-NH(CH_2)_2OH$
$-O(CH_2)_4OH$	$-O(CH_2)_2NMe_2$	$-NH(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_5OH$	$-O(CH_2)_3NMe_2$	$-NH(CH_2)_4OH$
$-O(CH_2)_2OMe$	$-O(CH_2)_3CF_3$	$-N(CH_2)_2OMe$
$-O(CH_2)_2OEt$	$-O(CH_2)_2CF_2CF_3$	$-NH(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_2OPr$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2SMe$
$-O(CH_2)_3OMe$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3SMe$
$-O(CH_2)_3OEt$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NH(CH_2)_3Me$
$-O(CH_2)_4OMe$	$-S(CH_2)_2OMe$	$-NH(CH_2)_3CF_3$
$-O(CH_2)_2SMe$	$-S(CH_2)_3OMe$	$-NMe(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_2SEt$	$-S(CH_2)_2SMe$	$-NMe(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3SMe$	$-S(CH_2)_3SMe$	$-CH_2COOMe$
$-O(CH_2)_2SO_2Me$	$-S(CH_2)_3Me$	$-(CH_2)_2COOMe$
		$-CF_3$

[0062] 表9



[0063] 表10



$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$-\text{Z}-\text{A}$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$-\text{Z}-\text{A}$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$-\text{Z}-\text{A}$
$\text{HO}-\text{O}-$		$\sim \text{O}-\text{O}-$		$\sim \text{S}-\text{O}-$	
$\text{HO}\sim\text{O}'$		$\sim \text{O}\sim\text{O}'$		$\text{O}_2-\text{S}-\text{O}'$	
$\text{HO}\sim\sim\text{O}'$		$\sim \text{O}\sim\text{O}'$		$\text{O}_2-\text{S}-\text{O}'$	
$\text{HO}\sim\sim\sim\text{O}'$		$\sim \text{O}\sim\text{O}'$		$\sim \text{S}-\text{O}'$	
$\sim \text{O}-\text{O}'$		$\sim \text{S}-\text{O}'$		$\text{Me}_2\text{N}-\text{O}'$	
$\sim \text{O}-\text{O}'$		$\sim \text{S}-\text{O}'$		$\text{Me}_2\text{N}\sim\text{O}'$	

[0064] 表11

$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$-\text{Z}-\text{A}$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$-\text{Z}-\text{A}$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$-\text{Z}-\text{A}$
		$\text{HO}\sim\sim\text{N}'$			
		$\sim \text{O}-\text{N}'$			
		$\sim \text{O}-\text{N}'$			
		$\sim \text{S}-\text{N}'$			
$\text{HO}\sim\text{N}'$		$\sim \text{S}-\text{N}'$			
$\text{HO}\sim\text{N}'$		$\sim \text{N}'$			

[0065] 表12

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

[0066] 表13

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

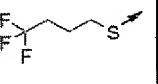
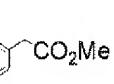
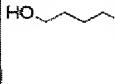
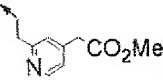
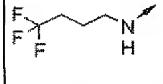
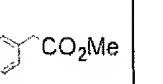
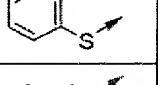
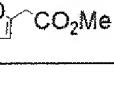
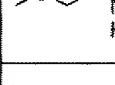
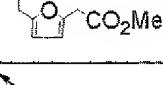
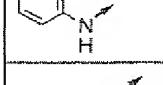
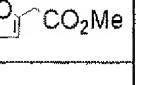
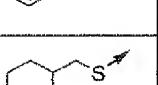
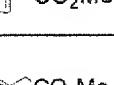
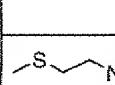
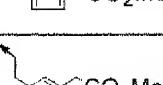
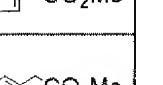
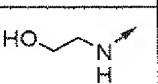
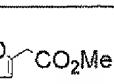
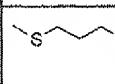
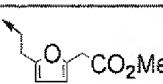
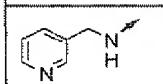
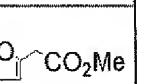
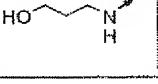
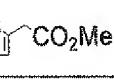
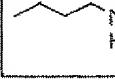
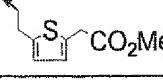
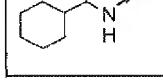
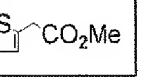
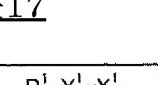
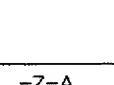
[0067] 表14

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
<chem>OCOCC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>SCCOCC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>OCCOCC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>O=SCCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>OCCOCC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>O=SCCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>OCCOCC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>O=SCCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>CCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>Me2NCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>CCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>Me2NCCOC</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>

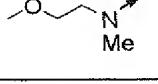
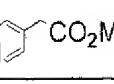
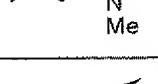
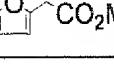
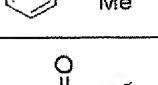
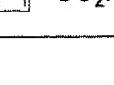
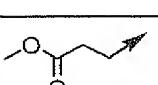
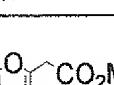
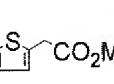
[0068] 表15

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
<chem>CN1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CN1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>HOSS</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>CN1CCOC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CN1CCOC1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>COSS</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CCCOSS</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CCCOSS</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>
<chem>FC(F)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>	<chem>CC(F)(F)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)c1cc(C(=O)OC)cnc1</chem>

[0069] 表16

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
					
					
					
					
					
					

[0070] 表17

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
	
	
	
	
	
	

[0071] 表18

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
<chem>OCOCC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>SCCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>OCCOCC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>COCCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>SCCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>
<chem>OCCOCCO</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccsc1</chem>	<chem>COCCOCO</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccsc1</chem>	<chem>O=C=S</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccsc1</chem>
<chem>OCCOCCOCC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>COCCOCOCC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>O=C=S</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>CCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>CCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>O=C=S</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>CCOCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>CCOCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>N(C)CCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>
<chem>CCOCOCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>CCOCOCOCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>CCN(C)CC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>

[0072] 表19

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
<chem>CN1CCCC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CN1CCC=CC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CSCCCC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>OCCN1CCCO1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CN1CCC=CC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>COSC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>CC(F)(F)CCOC</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>C1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccc2c(c1)OC(=O)OC(=O)c2</chem>	<chem>CCSS</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>CC(F)(F)CCOC(F)(F)</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CC(O)CCCO</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>CCOC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CCSS</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>
<chem>CCOC(=O)c1cc(F)cc(F)c1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>	<chem>CCSS</chem>	<chem>CC(=O)OC(=O)c1ccncc1</chem>

[0073] 表20

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

[0074] 表21

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

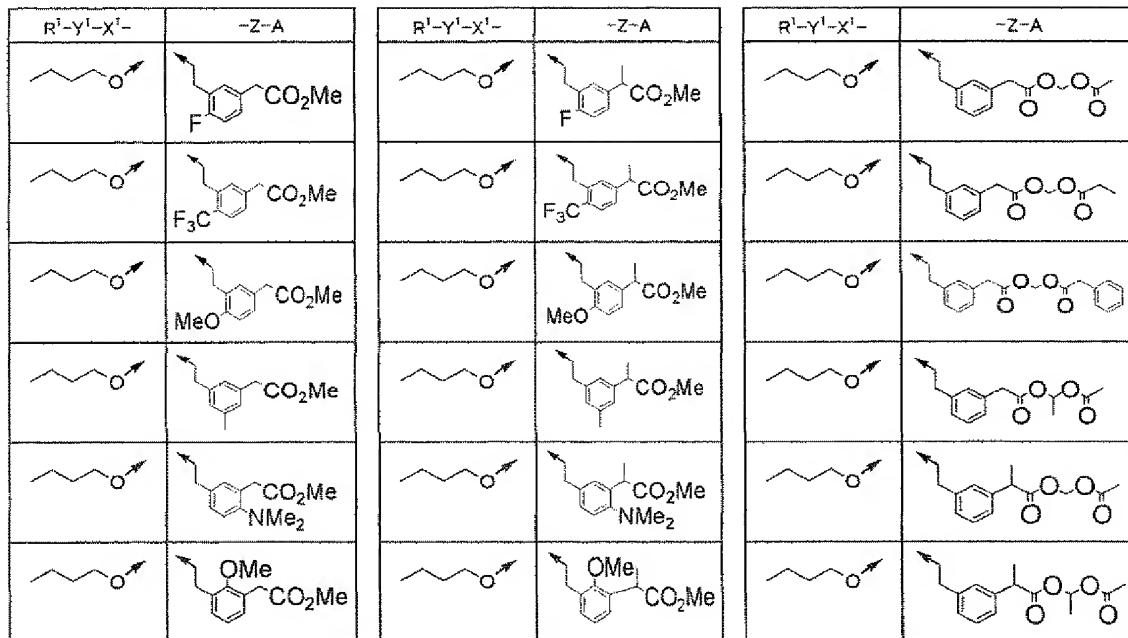
[0075] 表22

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A-$

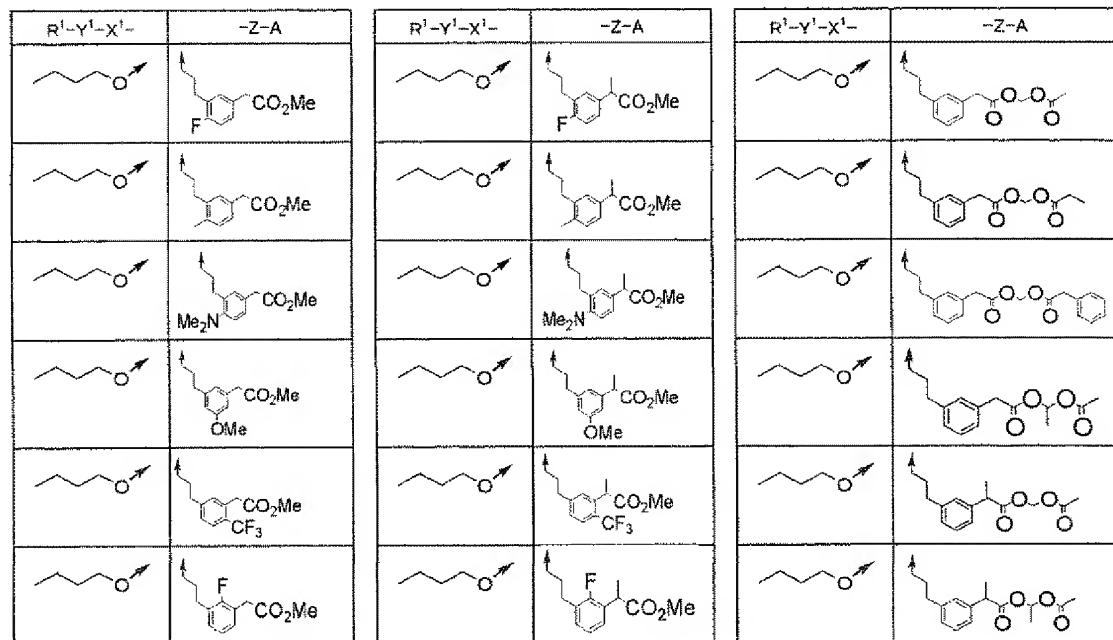
[0076] 表23

$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$

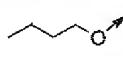
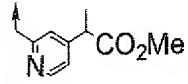
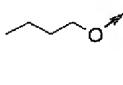
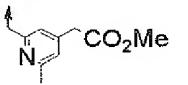
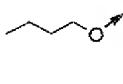
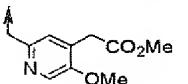
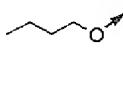
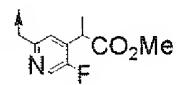
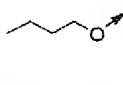
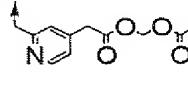
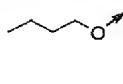
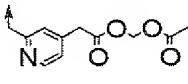
[0077] 表24



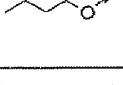
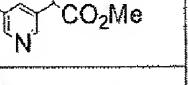
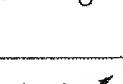
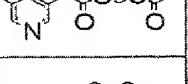
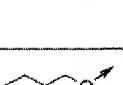
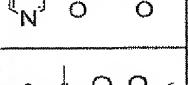
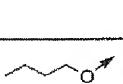
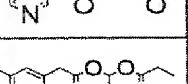
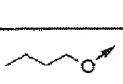
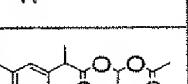
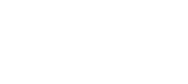
[0078] 表25



[0079] 表26

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
	
	
	
	
	
	

[0080] 表27

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A^-$
					
					
					

[0081] 表28

$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$        $\text{R}^{12}-$

$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$\text{R}^{12}-$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$\text{R}^{12}-$

[0082] 表29

$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$\text{R}^{12}-$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$\text{R}^{12}-$	$\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{X}^1-$	$\text{R}^{12}-$

[0083] 表30

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$

[0084] 表31

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$

[0085] 表32

$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$

[0086] 表33

$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$Z-A-$

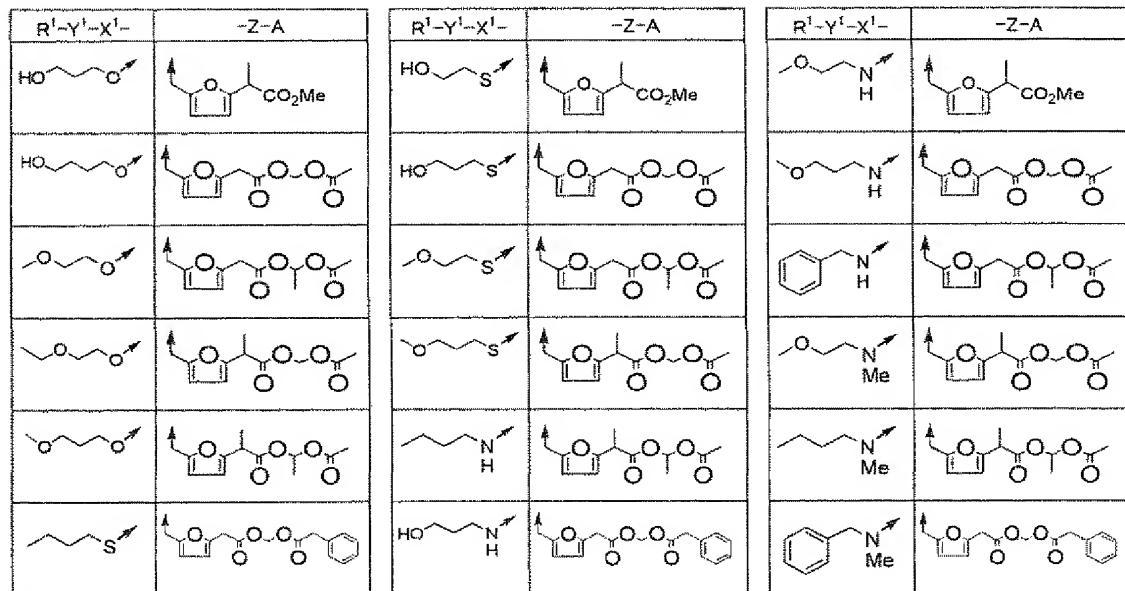
[0087] 表34

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
<chem>HOCCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>	<chem>HOCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>	<chem>OCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>
<chem>HOCCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>	<chem>HOCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>	<chem>OCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>
<chem>OCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>	<chem>OCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>	<chem>CN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>
<chem>OCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>	<chem>OCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>	<chem>CN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>
<chem>CCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>	<chem>CCCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>	<chem>CCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)CC(=O)OC</chem>
<chem>CCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>	<chem>CCCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>	<chem>CCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)COc2ccccc2</chem>

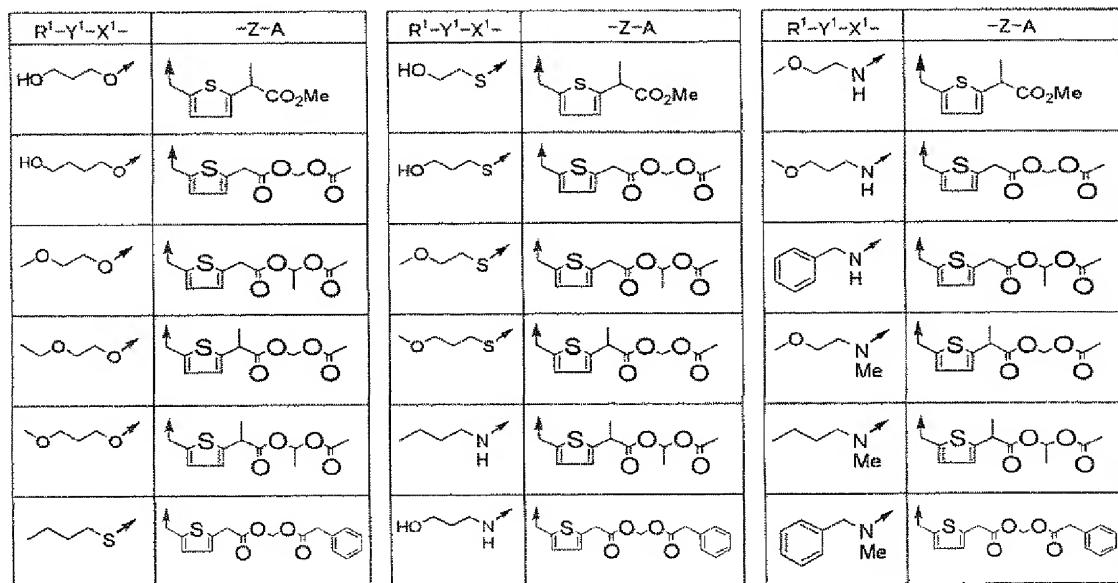
[0088] 表35

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
<chem>HOCCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OO</chem>	<chem>HOCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OO</chem>	<chem>OCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OO</chem>
<chem>HOCCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>HOCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>OCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>
<chem>OCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>OCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>CN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>
<chem>OCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>OCCCS</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>CN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>
<chem>CCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>CCCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>CCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>
<chem>CCCCO</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>CCCCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>CCN</chem>	<chem>*c1ccc(cc1)C(=O)OC(=O)OC</chem>

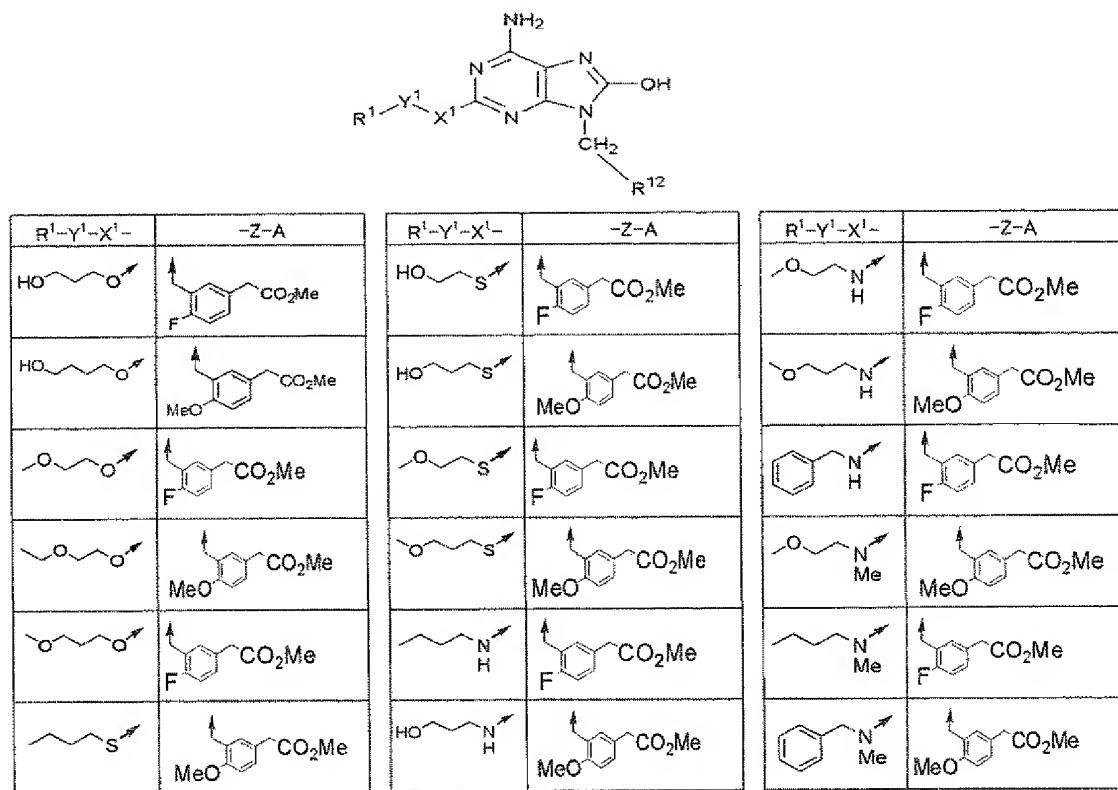
[0089] 表36



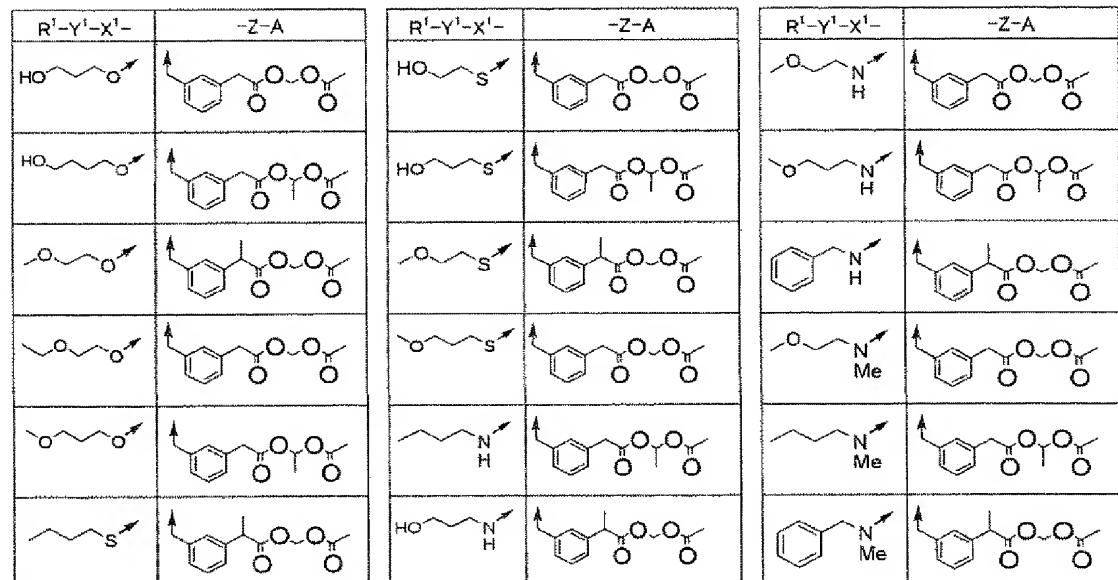
[0090] 表37



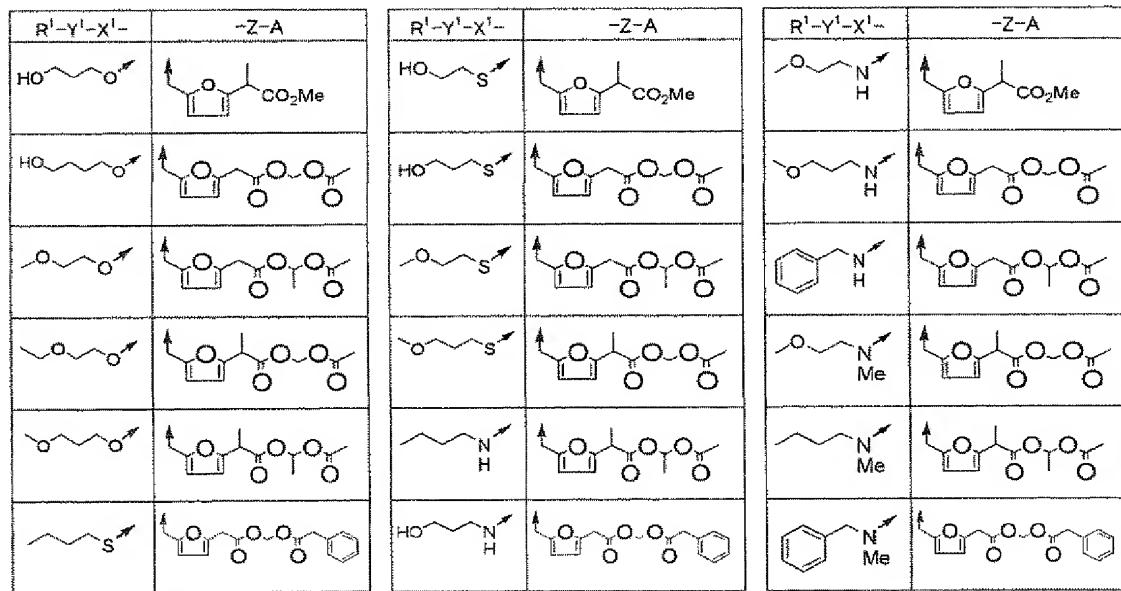
[0091] 表38



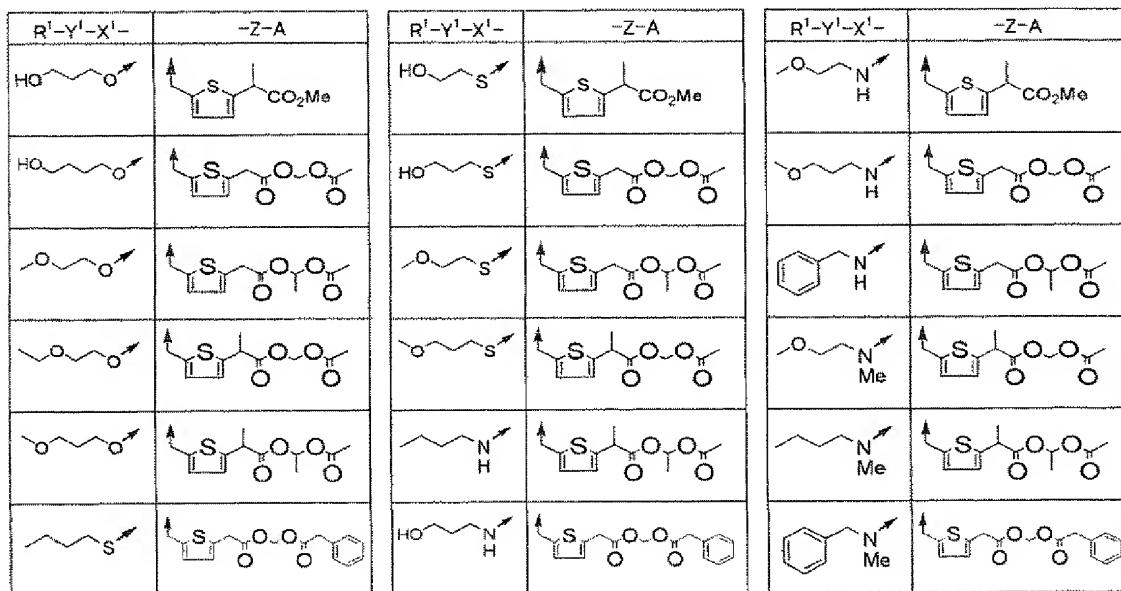
[0092] 表39



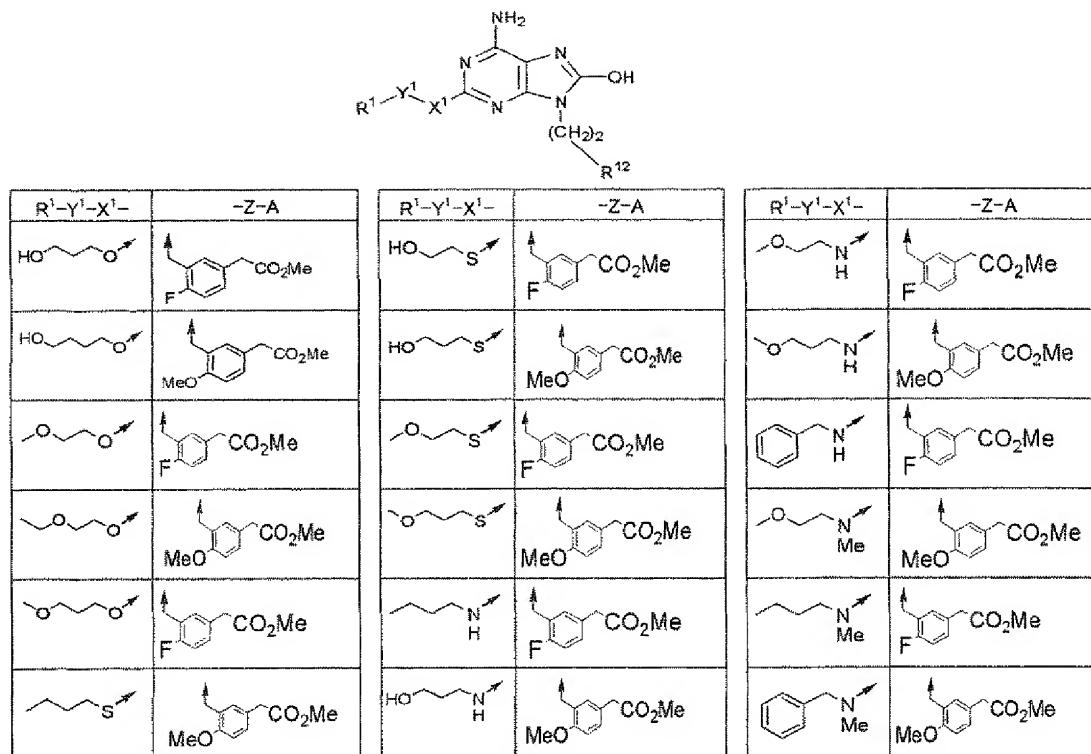
[0093] 表40



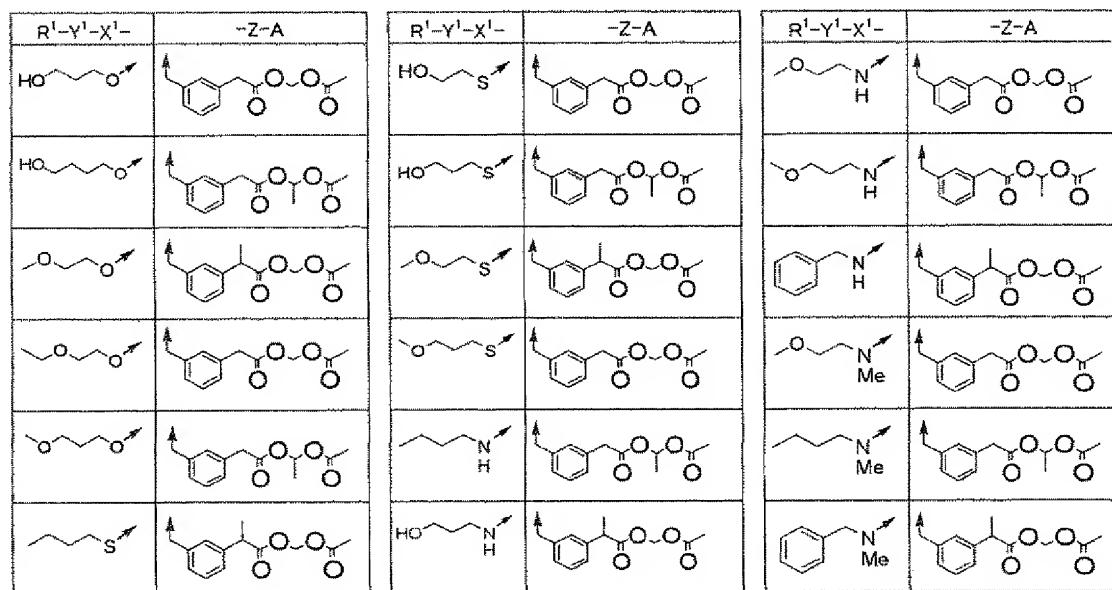
[0094] 表41



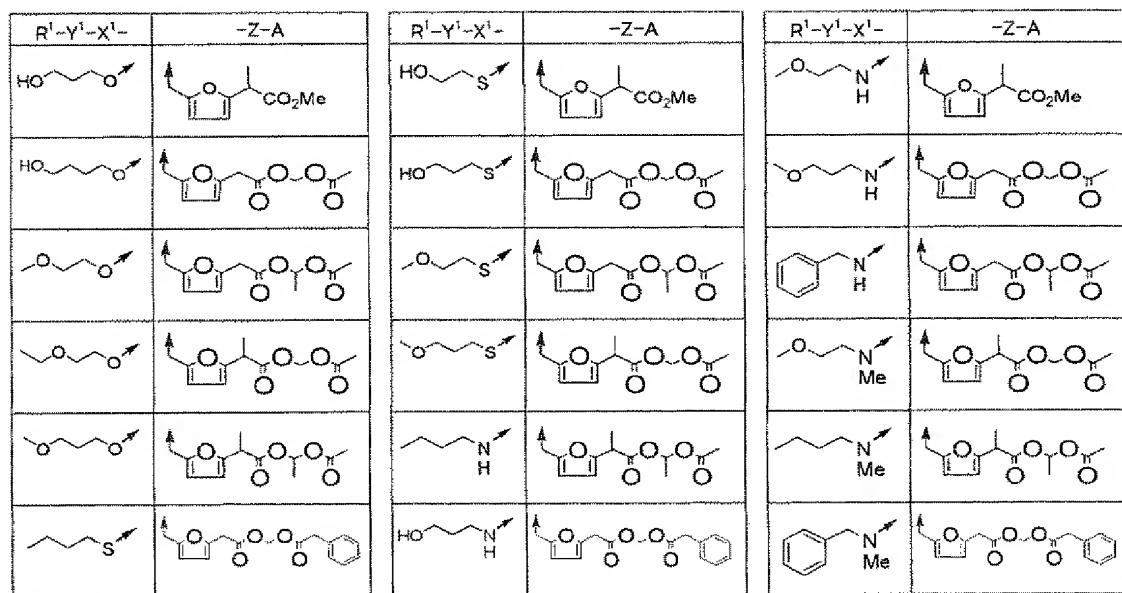
[0095] 表42



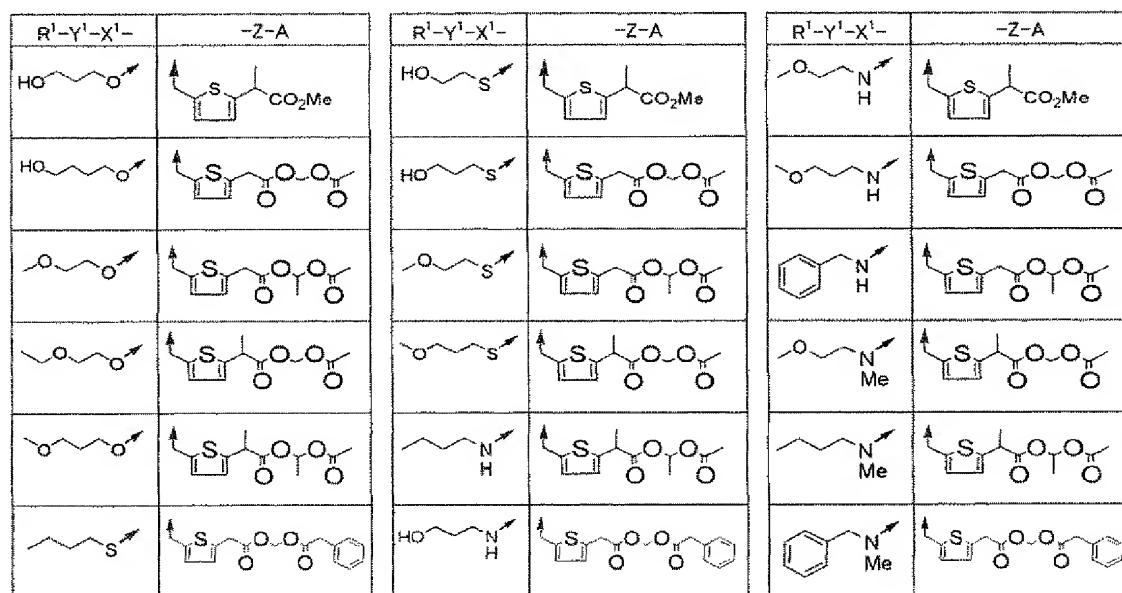
[0096] 表43



[0097] 表44



[0098] 表45



[0099] 表46

$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A

[0100] 表47

$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A

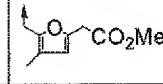
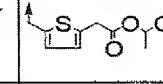
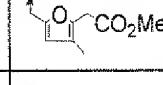
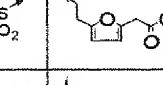
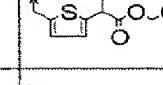
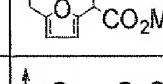
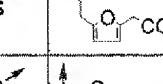
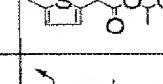
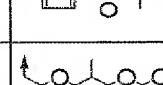
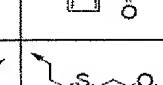
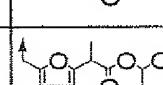
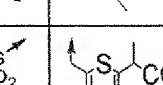
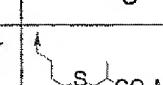
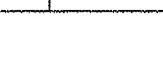
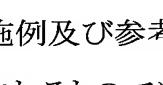
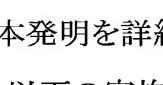
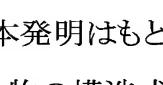
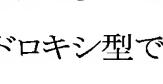
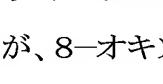
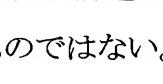
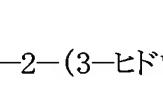
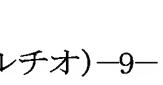
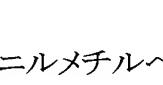
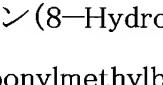
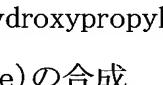
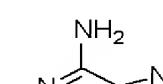
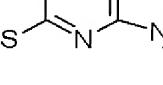
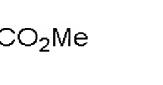
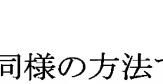
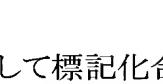
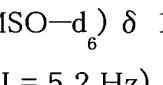
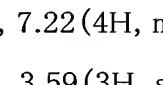
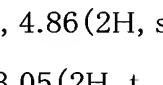
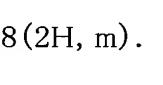
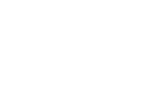
[0101] 表48

$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A

[0102] 表49

$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A

[0103] 表50

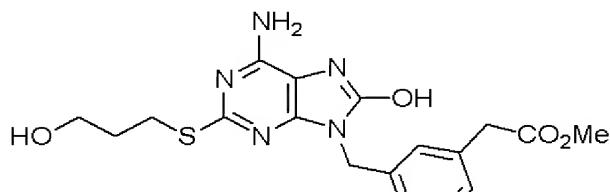
$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A	$R^1-Y^1-X^1$	Z-A				
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									

### 実施例

[0110] 以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。また、以下の実施例において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記しているが、8-オキソ型と区別されるものではない。

### 実施例1

8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Hydroxy-2-(3-hydroxypropylthio)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

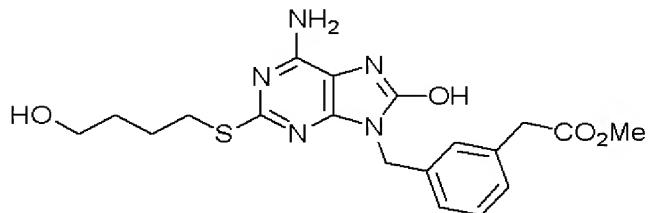


参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率97%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11(1H, s), 7.22(4H, m), 6.58(2H, brs), 4.86(2H, s), 4.51(1H, t, J = 5.2 Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.48(2H, m), 3.05(2H, t, J = 6.9 Hz), 1.78(2H, m).

### 【0111】実施例2

8—ヒドロキシ—2—(4—ヒドロキシブチルチオ)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—Hydroxy—2—(4—hydroxybutylthio)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

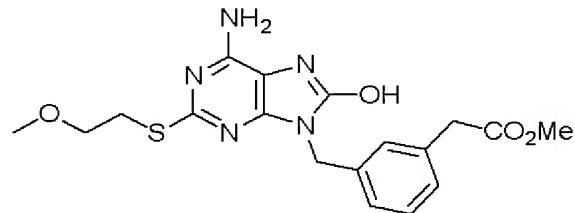


参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率24%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.08(1H, s), 7.20(4H, m), 6.50(2H, brs), 4.85(2H, s), 4.38(1H, t, J = 5.1 Hz), 3.64(2H, s), 3.58(3H, s), 3.37(2H, m), 3.01(2H, t, J = 6.8 Hz), 1.64(2H, m), 1.50(2H, m).

#### [0112] 実施例3

8—ヒドロキシ—2—(2—メトキシエチルチオ)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—Hydroxy—2—(2—methoxyethylthio)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

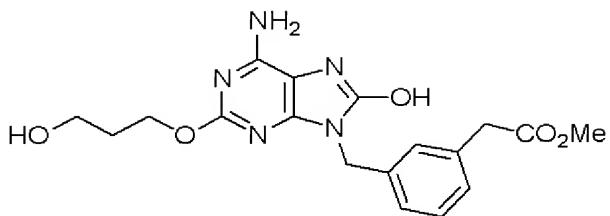


参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率84%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12(1H, s), 7.21(4H, m), 6.56(2H, brs), 4.86(2H, s), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s), 3.52(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22(3H, s), 3.20(2H, t, J = 6.6 Hz).

#### [0113] 実施例4

8—ヒドロキシ—2—(3—ヒドロキシプロポキシ)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—Hydroxy—2—(3—hydroxypropoxy)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

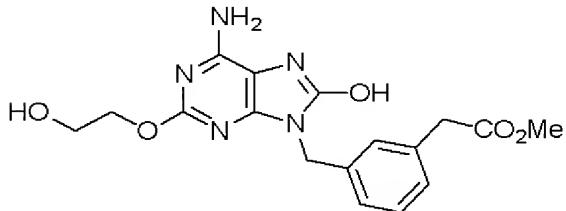


参考例5で得られた8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 0.43 g (0.96 mmol)を5N水酸化ナトリウム水溶液 8 mlとメタノール 5 ml の混合溶媒に懸濁させた後、100 °Cで9 時間攪拌した。12N塩酸で中和後濃縮し、メタノール 30 mlと濃硫酸 3 ml を加え、5 時間加熱還流した。飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  50 g、溶出溶媒:  $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$ =100/0~20/1)で精製し、0.29 g (2.41 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。78%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, brs), 7.27 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.49 (1H, t,  $J$  = 5.1 Hz), 4.19 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.50 (2H, q,  $J$  = 6.2 Hz), 1.79 (2H, qui,  $J$  = 6.4 Hz).

#### [0114] 実施例5

8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-アデニン(8-Hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



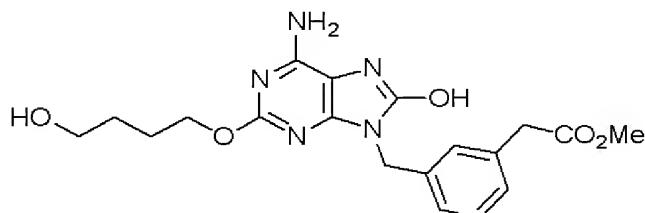
実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率83%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.27 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.20 (3H, m), 6.47 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.79 (1H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 4.15 (2H, t,  $J$  = 4.9 Hz), 3.64 (4H, m)

), 3.59 (3H, s).

[0115] 実施例6

8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Hydroxy-2-(4-hydroxybutoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

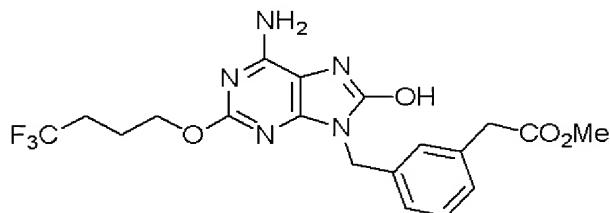


参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4、参考例2、実施例4の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率21%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (1H, brs), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (3H, m), 6.45 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.42 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.41 (2H, q, J = 6.4 Hz), 1.67 (2H, qui, J = 6.7 Hz), 1.49 (2H, qui, J = 6.7 Hz).

[0116] 実施例7

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)adenine)の合成



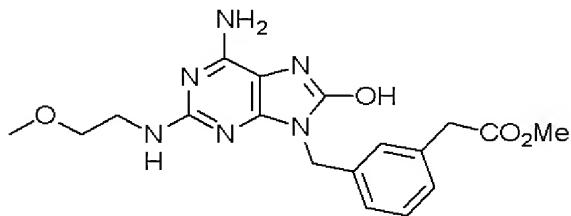
実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率82%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (1H, brs), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.49 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.64 (2H, s), 3.58 (

3H, s), 2.35 (2H, m), 1.88 (2H, m).

[0117] 実施例8

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキカルボニルメチルベンジル)-2-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[N-(2-methoxyethyl) amino]adenine)の合成

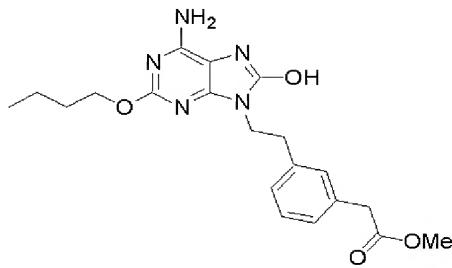


実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率54%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18 (3H, m), 6.15 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.05 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.37 (4H, m), 3.22 (3H, s).

[0118] 実施例9

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[2-(3-メトキカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl) ethyl]adenine)の合成

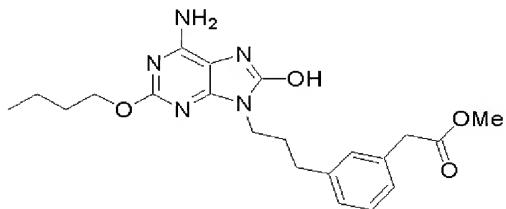


実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率84%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85 (1H, brs), 7.24–7.20 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.10–7.08 (2H, m), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.65 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.39 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0119] 実施例10

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)プロピル]アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-[3-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)propyl]adenine)の合成

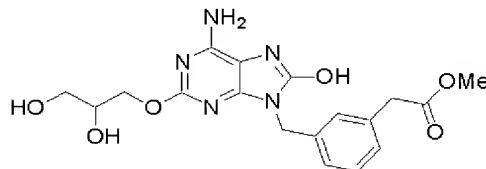


参考例29で得られた 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[3-(3-シアノメチルフェニル)プロピル]アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(3-cyanomethylphenyl)propyl]adenine)を用い、実施例4と同様にして標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.84(1H, brs), 7.21(1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.12–7.05(3H, m), 6.40(2H, brs), 4.31(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70(2H, t, J = 7.0 Hz), 3.62(2H, s), 3.59(3H, s), 2.57(2H, t, J = 7.7 Hz), 1.94(2H, tt, J = 7.7 Hz, 7.0 Hz), 1.63(2H, tt, J = 7.8 Hz, 6.6 Hz), 1.37(2H, tq, J = 7.8 Hz, 7.4 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.4 Hz).

#### [0120] 実施例11

2-(2,3-ジヒドロキシ-1-プロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(2,3-Dihydroxy-1-propoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

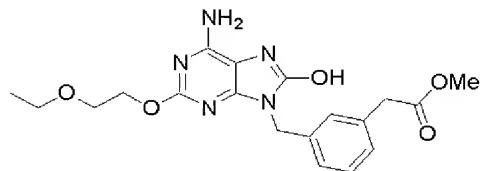


実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率46%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, brs), 7.27(1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 7.20–7.14(3H, m), 6.47(2H, brs), 4.87(1H, d, J = 5.2 Hz), 4.84(2H, s), 4.61(1H, t, J = 5.6 Hz), 4.16(1H, dd, J = 10.9, 4.4 Hz), 4.03(1H, dd, J = 10.9, 6.4 Hz), 3.76–3.72(1H, m), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.39(2H, dd, J = 5.6, 5.6 Hz).

#### [0121] 実施例12

2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(2-Ethoxyethoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

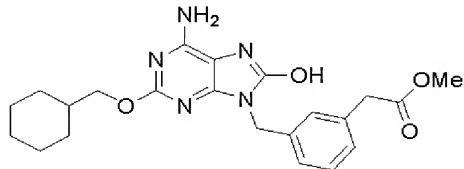


実施例4と同様と方法で標記化合物を得た。収率79%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97(1H, s), 7.27(1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 7.20–7.14(3H, m), 6.47(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.24(2H, t, J = 4.8 Hz), 3.65(2H, s), 3.61(2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58(3H, s), 3.45(2H, q, J = 7.0 Hz), 1.10(3H, t, J = 7.0 Hz).

#### [0122] 実施例13

2-シクロヘキシルメトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Cyclohexylmethoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

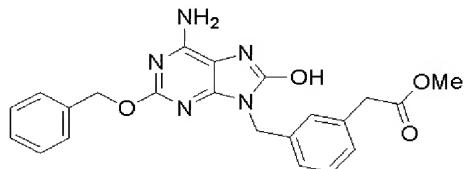


実施例4と同様と方法で標記化合物を得た。収率85%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94(1H, s), 7.27(1H, dd, J = 7.7, 7.5 Hz), 7.20–7.15(3H, m), 6.45(2H, brs), 4.83(2H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4 Hz), 3.64(2H, s), 3.58(3H, s), 1.75–1.61(6H, m), 1.23–1.11(3H, m), 0.99–0.93(2H, m).

#### [0123] 実施例14

2-ベンジルオキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Benzylxyloxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

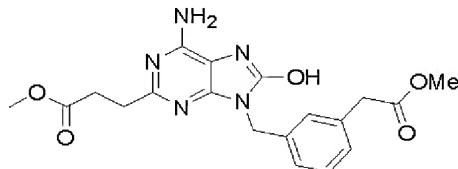


実施例4と同様と方法で標記化合物を得た。収率59%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01(1H, brs), 7.42–7.40(2H, m), 7.36–7.16(5H, m), 7.16–7.14(2H, m), 6.53(2H, brs), 5.24(2H, s), 4.83(2H, s), 3.62(2H, s), 3.57(3H, s).

[0124] 実施例15

8–ヒドロキシ–2–(2–メトキシカルボニルエチル)–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8–Hydroxy–2–(2–methoxycarbonylethyl)–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

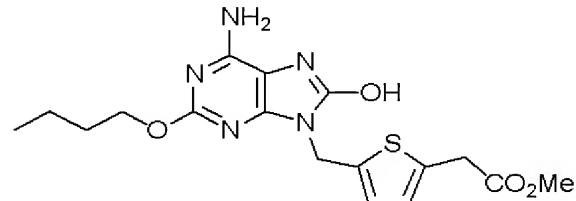


実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率50%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.15(1H, brs), 7.26(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.23(1H, s), 7.18–7.14(2H, m), 6.39(2H, brs), 4.85(2H, s), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.53(3H, s), 2.87(2H, t, J = 7.2 Hz), 2.70(2H, t, J = 7.2 Hz).

[0125] 実施例16

2–ブトキシ–8–ヒドロキシ–9–{(5–メトキシカルボニルメチル–2–チエニル)メチル}アデニン(2–Butoxy–8–hydroxy–9–{(5–methoxycarbonylmethyl–2–thienyl) methyl} adenine)の合成



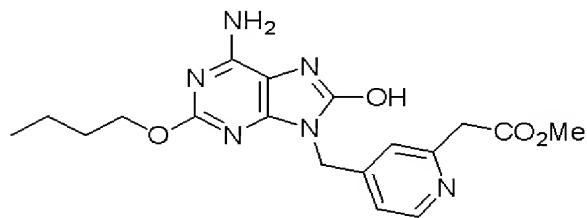
参考例44で得られた2–ブトキシ–8–ヒドロキシ–9–{(5–ヒドロキシメチル–2–チエニル)メチル}アデニン(2–Butoxy–8–hydroxy–9–{(5–hydroxymethyl–2–thienyl) methyl} adenine)を用い、参考例18、参考例19、参考例20の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率49%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95(1H, s), 6.90(1H, d, J = 3.5 Hz), 6.78(1H, d, J = 3.5

Hz), 6.46 (2H, brs), 4.94 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 3.61 (3H, s), 1.65 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0126] 実施例17

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(2-メトキシカルボニルメチル-4-ピリジル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(3-methoxycarbonylmethyl-4-pyridyl) methyl}adenine) の合成

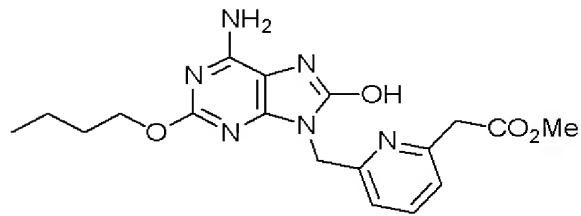


実施例16と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率19%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.03 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 5.1 Hz), 6.52 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.59 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0127] 実施例18

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-メトキシカルボニルメチル-2-ピリジル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-methoxycarbonylmethyl-2-pyridyl) methyl}adenine) の合成

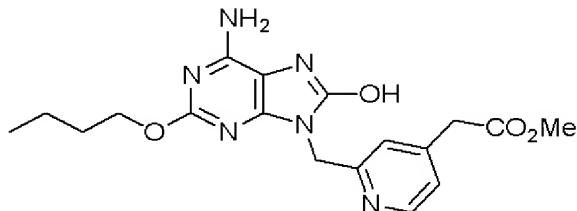


参考例20と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率34%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.99 (1H, brs), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.57 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz).

## [0128] 実施例19

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(4-メトキシカルボニルメチル-2-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(4-methoxycarbonylmethyl-2-pyridyl)methyl}adenine)の合成

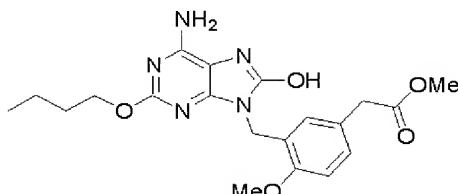


参考例54で得られた8-ブロモ-2-ブトキシアデニン(8-Bromo-2-butoxyadenine)525 mg(1.83 mmol)を用い、参考例1と同様の方法でアルキル化を行った後、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率14%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94(1H, s), 8.39(1H, d, J = 5.0 Hz), 7.18(1H, d, J = 5.0 Hz), 7.14(1H, s), 6.45(2H, brs), 4.94(2H, s), 4.07(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73(2H, s), 3.60(3H, s), 1.57(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.33(2H, 6, J = 6.8 Hz), 0.87(3H, t, J = 7.3 Hz).

## [0129] 実施例20

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[{(2-メトキシ-5-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-[(2-methoxy-5-methoxycarbonylmethyl)benzyl]adenine)の合成



実施例10と同様と方法で白色固体として標記化合物を得た。収率93%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00(1H, brs), 7.13(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67(1H, s), 6.47(2H, brs), 4.80(2H, s), 4.08(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83(3H, s), 3.53(3H, s), 3.50(2H, s), 1.59(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.33(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.87(3H, t, J = 7.4 Hz).

## [0130] 実施例21

2-ブトキシ-9-[ (4-フルオロ-3-メトキシカルボニルメチル) ベンジル]-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-[ (4-fluoro-3-methoxycarbonylmethyl) benzyl]-8-hydroxyadenine) の合成

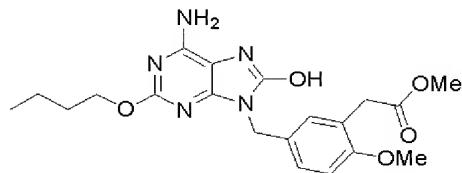


実施例10と同様と方法で白色固体として標記化合物を得た。収率93%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.29–7.23(2H, m), 7.14(1H, dd, J = 9.7, 8.4 Hz), 6.46(2H, brs), 4.82(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70(2H, s), 3.60(3H, s), 1.62(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.37(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.4 Hz).

## [0131] 実施例22

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[ (4-メトキシ-3-メトキシカルボニルメチル) ベンジル]アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-[ (4-methoxy-3-methoxycarbonylmethyl) benzyl]adenine) の合成



参考例75で得られたメチル 3-ブロモメチル-6-メトキシフェニルアセテート(Methyl 3-bromomethyl-6-methoxyphenylacetate)と2-ブトキシアデニン(2-Butoxyadenine)とを用い、参考例1、参考例2、実施例4の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 9.91(1H, s), 7.20(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15(1H, s), 6.91(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.42(2H, brs), 4.75(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.70(3H, s), 3.55(3H, s), 3.53(2H, s), 1.62(2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.37(2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

## [0132] 実施例23

ラット脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用 (in vitro)

CD (SD) IGSラット(雄性; 8-10週齢)から脾臓を摘出し、無血清のMEM培地を用いて $1 \times 10^7$  cells/mlの脾細胞懸濁液を調製し、96穴マイクロプレートの各ウエルに0.1 mlずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物(0.2% DMSOを含む)を各ウエルに0.1 mlずつ添加し、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター内で37°C、24 時間培養した後、培養液を遠心分離して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価はJ. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7に記載のバイオアッセイを一部改良して定量した。すなわち $4 \times 10^4$  cells/50 μlのマウス纖維芽細胞 L929を96穴の培養プレートで7 時間培養後、50 μlの希釈培養上清を添加し、更に17 時間培養した。各ウエルの培養液を除去後、水泡性口内炎ウイルスを100 μlずつ添加し、ウイルス感染後44 時間での細胞変性効果をニュートラルレッド染色により確認した。表57に各化合物のインターフェロン誘導活性(最小有効濃度)を示した。

## [0133]

表 57

化合物	最小有効濃度 (nM)	化合物	最小有効濃度 (nM)
実施例1	10	比較例1	>1000
実施例2	10	比較例2	1000
実施例4	30	比較例4	>1000
実施例5	100	比較例5	>1000
実施例9	30	比較例9	300
実施例10	10	比較例10	100
実施例11	100	実施例11	>1000
実施例12	10	実施例12	>1000
実施例13	30	実施例13	100
実施例15	3	実施例15	1000
実施例16	1	実施例16	3
実施例18	3	実施例18	10
実施例19	3	実施例19	30
実施例20	0.1	実施例20	10
実施例21	1	実施例21	30
実施例22	3	実施例22	10

## [0134] 実施例24

ヒト血漿を用いた代謝安定性試験

ヒトの新鮮血から血漿を調製し、終濃度 $1\mu M$ の被験化合物を添加した(1% DMSOを含む)。そして、37°Cで15分間、血漿エステラーゼによる代謝反応を行った後、被験化合物を酢酸エチルで抽出し、逆相HPLCで定量した。被験化合物の代謝安定性は、代謝反応前の濃度を100%とした場合の残存率(%)で示した。結果を表58に示した。

表58

化合物	残存率 (%)
実施例1	<1
実施例2	<1
実施例4	3.2
実施例5	5.8
実施例9	7.9
実施例10	<1
実施例11	20.9

#### [0135] 実施例25

##### ラット肝S9を用いた代謝安定性試験

ラット肝S9を用いた反応は96ウェルプレート上でTecan社製スクリーニングロボットを用いて行った。S9溶液はラット肝S9 10mlに 250mM Kpi(ph 7.4) 20mlと脱イオン水20mlを加えて調整し、Cofactor液をNADPH 220mgを脱イオン水40.5mlに溶解(Final 6mM)して調整し、IS (Internal Standard) 溶液はアセトニトリル30mlに IS溶液(1mM DMSO溶液) 300  $\mu l$ を添加(100倍希釈)し調整した。被験化合物( $1\mu M$  DMSO溶液)を37°Cのインキュベーター中で溶解し、各35  $\mu L$ ずつを96wellプレートに分注(24サンプル/プレート)した後、プレート類(サンプルプレート、希釈用96wellプレート、反応用及び回収用の各Deep wellプレート、固相抽出プレート)と試薬類(S9溶液、Cofactor液、IS (Internal Standard) 溶液、Stop solution、溶出用アセトニトリル)をロボットブース内の決められた位置にセットし、反応をスタートした(被験化合物の濃度 $1\mu M$ )。振とうしながら37°Cでインキュベート後、固相抽出(同時に分析用の内部標準を添加する)し、回収された200  $\mu L$ /wellのサンプルに対し、各well 50  $\mu L$ のアセトニトリルを添加し、FALCON Deep wellプレート2枚に100  $\mu L$ /wellずつ分注後、LC/MS分析を行い、被検物質及び内部標準のクロマトグラムを描き、ピーク面積を求めた後、内部標準法

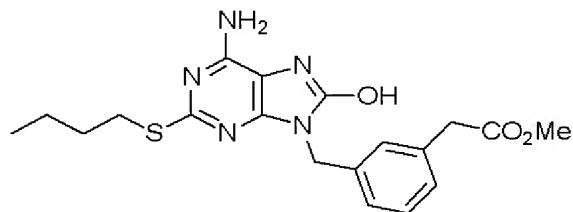
で安定性(反応後の残存率)を算出した。結果を表59に示した。

[0136] 表59

化合物	残存率 (%)
実施例4	8
実施例9	0
実施例10	1
実施例12	0
実施例13	11
実施例15	0
実施例16	0
実施例17	3
実施例18	0
実施例19	0
実施例20	0
実施例21	1
実施例22	2

[0137] 実施例26

2-ブチルチオ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Butylthio-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



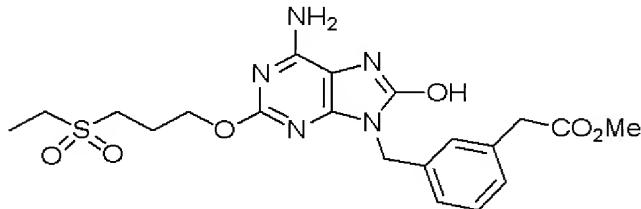
参考例3で得られた2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率67%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.10(1H, s), 7.21(4H, m), 6.51(2H, brs), 4.86(2H, s), 3.64(2H, s), 3.59(3H, s), 3.01(2H, t, J = 7.2 Hz), 1.59(2H, m), 1.36(2H, m), 0.86(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0138] 実施例27

2-[3-(エチルスルホニル)プロポキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(Ethylsulfonyl) propoxy]-8-hydroxy-9-(3-

methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

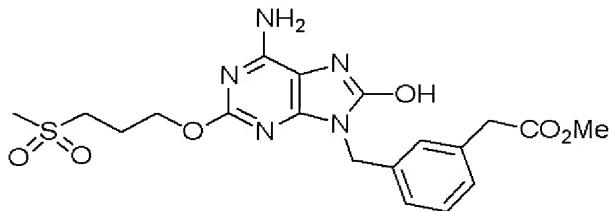


参考例111で得られた2-[3-(エチルスルホニル)プロポキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(ethylsulfonyl)propoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率71%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.99(1H, s), 7.21(4H, m), 6.51(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.26(2H, t, J = 6.2 Hz), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s), 3.18(2H, m), 3.13(2H, q, J = 7.4 Hz), 2.09(2H, m), 1.21(3H, t, J = 7.4 Hz).

#### [0139] 実施例28

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[3-(methylsulfonyl)propoxy]adenine)



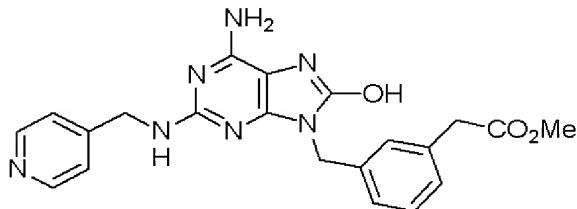
参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、実施例27と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率14%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98(1H, s), 7.21(4H, m), 6.43(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.25(2H, t, J = 6.2 Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.22(2H, m), 3.00(3H, s), 2.09(2H, m).

#### [0140] 実施例29

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4-ピリジルメチルアミノ

)—アデニン(8—Hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—(4—pyridylmethylamino) adenine)の合成

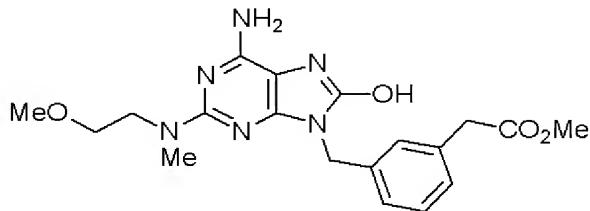


参考例3で得られた2—クロロ—8—ヒドロキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—chloro—8—hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例11と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率8%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70(1H, s), 8.42(2H, d, J = 4.5 Hz), 7.27(2H, d, J = 4.5 Hz), 7.18(4H, m), 6.98(1H, t, J = 6.3 Hz), 6.10(2H, brs), 4.75(2H, s), 4.41(2H, d, J = 6.3 Hz), 4.25(2H, t, J = 6.2 Hz).

#### [0141] 実施例30

8—ヒドロキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)—2—[2—メトキシエチル(N—メチル)アミノ]アデニン(8—Hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—[2—methoxyethyl(N—methyl) amino]adenine)の合成

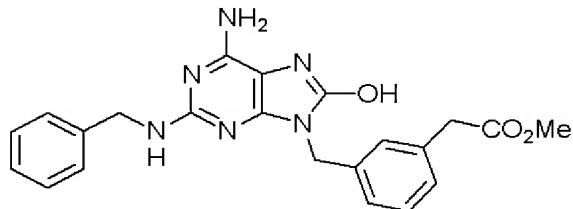


参考例113で得られた9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)—2—[2—メトキシエチル(N—メチル)アミノ]アデニン(9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—[2—methoxyethyl(N—methyl) amino]adenine)を用い、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率41%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67(1H, s), 7.23(4H, m), 6.09(2H, brs), 4.79(2H, s), 3.66(2H, s), 3.65(2H, d, J = 6.2 Hz), 3.59(3H, s), 3.46(2H, t, J = 6.2 Hz), 3.22(3H, s), 3.02(3H, s).

#### [0142] 実施例31

2-ベンジルアミノ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン  
(2-Benzylamino-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

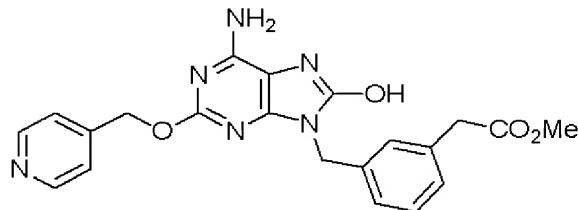


参考例112で得られた9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロアデニン(9-(3-carboxymethylbenzyl)-2-chloroadenine)を用い、参考例75、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率3%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66(1H, s), 7.22(4H, m), 6.82(1H, t, J = 6.4 Hz), 6.04(2H, brs), 4.77(2H, s), 4.39(2H, d, J = 6.4 Hz), 3.61(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0143] 実施例32

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[ (4-ピリジルメチル)オキシ]アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[ (4-pyridylmethyl) oxy]adenine) の合成



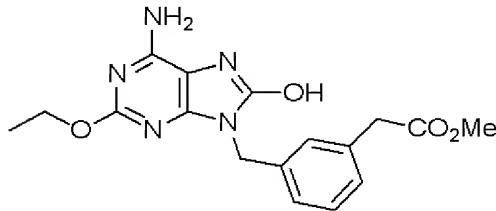
参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率31%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.03(1H, s), 8.52(2H, d, J = 4.5 Hz), 7.36(2H, d, J = 4.5 Hz), 7.20(4H, m), 6.56(2H, brs), 5.31(2H, s), 4.83(2H, s), 3.63(2H, s), 3.57(3H, s).

#### [0144] 実施例33

2-エトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-

Ethoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine の合成

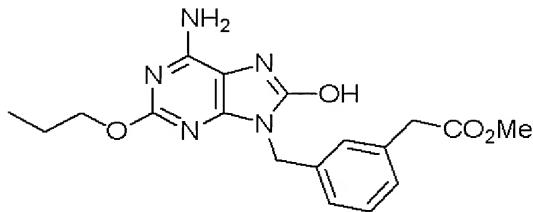


参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率56%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.28(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.21–7.15(3H, m), 6.46(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.19(2H, q, J = 7.0Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 1.25(3H, t, J = 7.0Hz).

[0145] 実施例34

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-プロポキシアデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-propoxyadenine)の合成



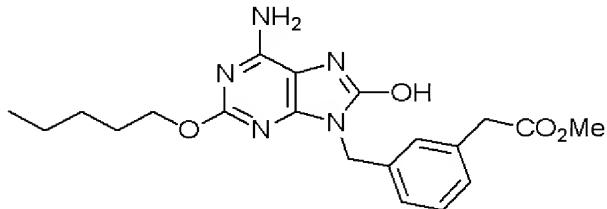
参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率57%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.29(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.21–7.15(3H, m), 6.47(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.09(2H, t, J = 6.7Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 1.70–1.61(2H, m), 0.93(3H, t, J = 7.4Hz).

[0146] 実施例35

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-ペントキシアデニン(8-

Hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—pentoxyadenine)の合成

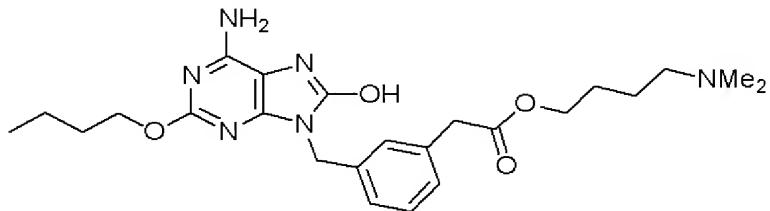


参考例1で得られた2—クロロ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—chloro—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率33%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.28(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.21—7.15(3H, m), 6.46(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.13(2H, t, J = 6.6Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 1.66—1.62(2H, m), 1.34—1.29(2H, m), 0.88(3H, t, J = 7.0Hz).

[0147] 実施例36

2—ブトキシ—8—ヒドロキシ—9—{3—[(4—ジメチルアミノブトキシ)カルボニルメチル]ベニジル}アデニン(2—Butoxy—8—hydroxy—9—{3—[(4—dimethylaminobutoxy)carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成

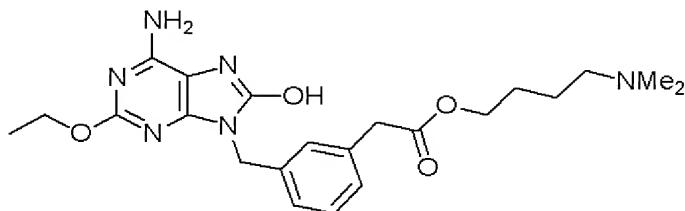


参考例76で得られた2—ブトキシ—8—ヒドロキシ—9—(3—カルボキシメチルベンジル)アデニン(2—butoxy—8—hydroxy—9—(3—carboxymethylbenzyl) adenine)88 mg(0.24 mmol)をDMF 10mlに懸濁させた。そこに0 °Cで4—ジメチルアミノブタノール 0.16 ml(1.18 mmol)、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.16 g(1.18 mmol)、1—(3—ジメチルアミノプロピル)—3—エチルカルボジイミド塩酸塩 0.23 g(1.18 mmol)を順次加え、室温で6 時間攪拌した。溶媒をエバポレーターで留去した後、飽和重曹水を加え、析出した固体を濾取、水で洗浄し、73 mg(0.16 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率65%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97(1H, brs), 7.20(4H, m), 6.45(2H, brs), 4.82(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.00(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62(2H, s), 2.11(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.04(6H, s), 1.62(2H, m), 1.51(2H, m), 1.36(4H, m), 0.90(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0148] 実施例37

2-エトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[4-ジメチルアミノブトキシ)カルボニルメチル]アデニン(2-Ethoxy-8-hydroxy-9-{3-[4-dimethylaminobutoxy)carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成

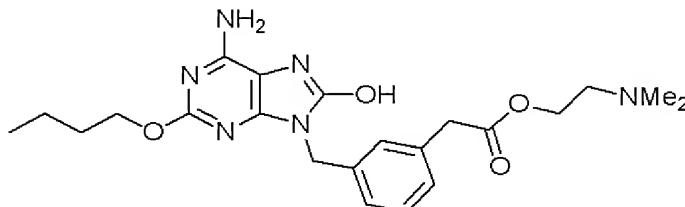


実施例33で得られた2-エトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-ethoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)を用い、比較例1、実施例36の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率43%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97(1H, s), 7.27(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.21–7.15(3H, m), 6.46(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.19(2H, q, J = 7.0Hz), 4.00(2H, t, J = 6.6Hz), 3.63(2H, s), 2.12(2H, t, J = 7.2Hz), 2.05(6H, s), 1.52(2H, q, J = 6.6Hz), 1.34(2H, q, J = 7.2Hz), 1.25(3H, t, J = 7.0Hz).

[0149] 実施例38

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[2-ジメチルアミノエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[2-dimethylaminoethoxy)carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成

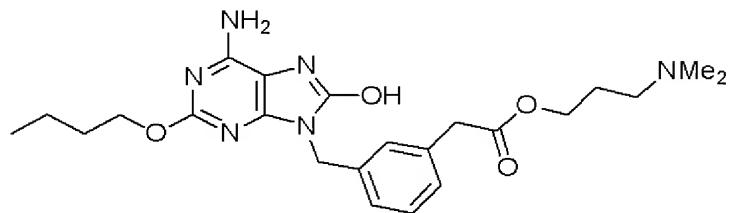


参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、淡黄色固体として標記化合物を得た。収率65%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.20(4H, m), 6.63(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.07(2H, t, J = 5.8 Hz), 3.62(2H, s), 2.41(2H, t, J = 5.8 Hz), 2.10(6H, s), 1.63(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.38(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.4 Hz).

#### [0150] 実施例39

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (3-ジメチルアミノプロポキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[ (3-dimethylaminopropoxy) carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成

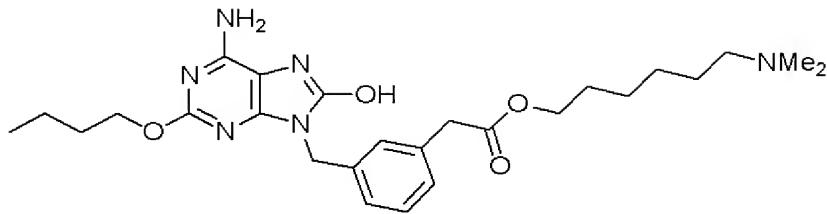


参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率93%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.20(4H, m), 6.62(2H, brs), 4.82(2H, s), 4.12(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.61(2H, s), 2.14(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.04(6H, s), 1.63(4H, m), 1.38(2H, m), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0151] 実施例40

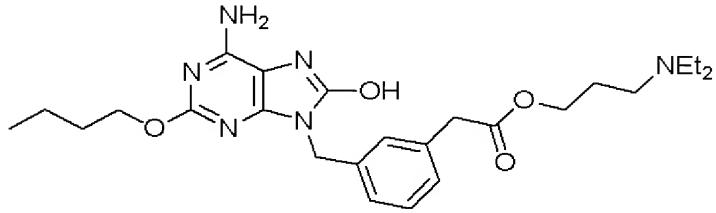
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (6-ジメチルアミノヘキサノキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[ (6-dimethylaminohexanoxy) carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成



参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率49%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, brs), 7.21(4H, m), 6.46(2H, brs), 4.82(2H, s), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.98(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.62(2H, s), 2.11(2H, t, J = 7.3 Hz), 2.07(6H, s), 1.64(2H, m), 1.52(2H, m), 1.36(4H, m), 1.21(4H, m), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0152] 実施例41

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (3-ジエチルアミノプロポキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[ (3-diethylaminopropoxy)carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成

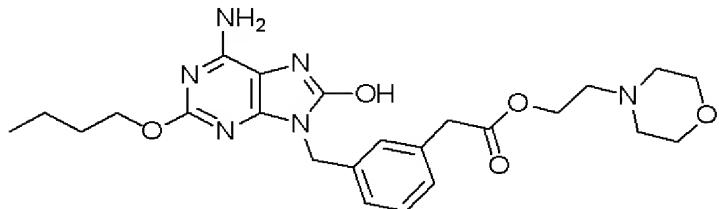


参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率72%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, brs), 7.21(4H, m), 6.45(2H, brs), 4.82(2H, s), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.61(2H, s), 2.34(4H, q, J = 7.1 Hz), 2.29(2H, t, J = 6.9 Hz), 1.60(4H, m), 1.37(2H, m), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz), 0.85(6H, t, J = 7.1 Hz).

#### [0153] 実施例42

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (2-モルホリノエトキシ)カルボニルメチル]ベンジ

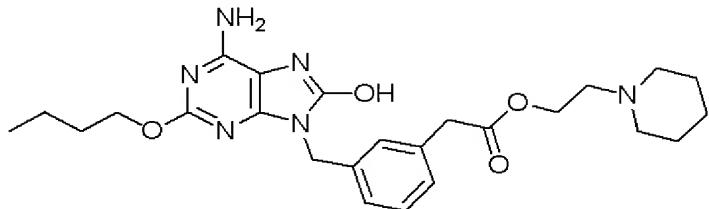
ル}アデニン(2—Butoxy—8—hydroxy—9—{3—[(2—morpholinoethoxy) carbonylmethyl]benzyl} adenine)の合成



参考例76で得られた2—ブトキシ—8—ヒドロキシ—9—{(3—カルボキシメチルベンジル)アデニン(2—butoxy—8—hydroxy—9—(3—carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率73%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.99(1H, brs), 7.21(4H, m), 6.39(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.11(2H, t, J = 5.8 Hz), 3.63(2H, s), 3.48(4H, t, J = 4.6 Hz), 2.46(2H, t, J = 5.8 Hz), 2.30(4H, t, J = 4.6 Hz), 1.63(2H, m), 1.35(2H, m), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0154] 実施例43

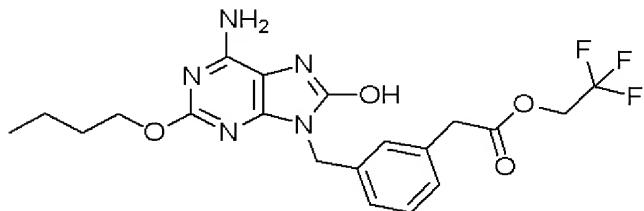
2—ブトキシ—8—ヒドロキシ—9—{3—[(2—ピペリジノエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン(2—Butoxy—8—hydroxy—9—{3—[(2—piperidinoethoxy) carbonylmethyl]benzyl} adenine)の合成



参考例76で得られた2—ブトキシ—8—ヒドロキシ—9—{(3—カルボキシメチルベンジル)アデニン(2—butoxy—8—hydroxy—9—(3—carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率71%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94(1H, s), 7.21(4H, m), 6.44(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.08(2H, t, J = 5.9 Hz), 3.62(2H, s), 2.42(2H, t, J = 5.9 Hz), 2.26(4H, m), 1.62(2H, m), 1.38(8H, m), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0155] 実施例44

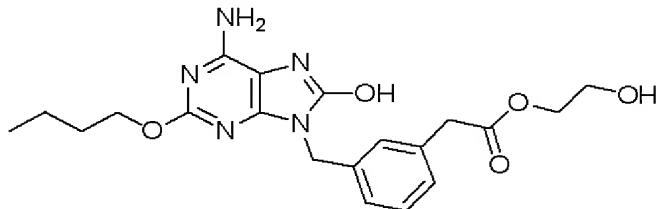
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (2,2,2-トリフルオロエトキシ) カルボニルメチル] ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[ (2,2,2-trifluoroethoxy) carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成



参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率80%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98(1H, brs), 7.22(4H, m), 6.46(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.74(2H, q, J = 9.1 Hz), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80(2H, s), 1.62(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.38(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.3 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0156] 実施例45

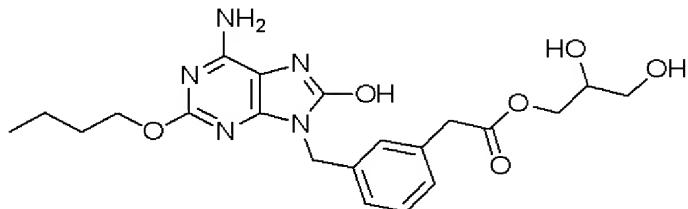
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (2-ヒドロキシエトキシ) カルボニルメチル] ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[ (2-hydroxyethoxy) carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成



参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率68%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98(1H, brs), 7.21(4H, m), 6.46(2H, brs), 4.83(3H, brs), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.03(2H, t, J = 5.1 Hz), 3.65(2H, s), 3.55(2H, m), 1.62(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.37(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

## [0157] 実施例46

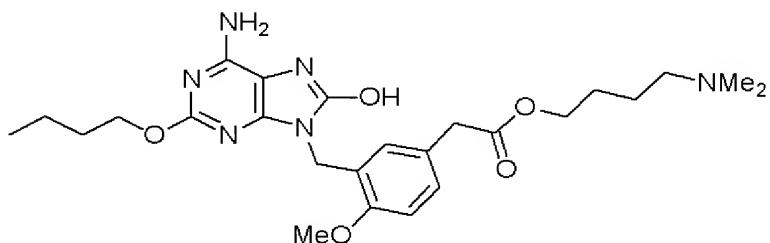
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (2,3-ジヒドロキシプロポキシ) カルボニルメチル] ベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{3-[ (2,3-dihydroxypropoxy) carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成



参考例76で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率38%。  
<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, brs), 7.22(4H, m), 6.46(2H, brs), 4.91(1H, d, J = 5.2 Hz), 4.83(2H, s), 4.64(1H, m), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05(1H, dd, J = 11.1, 4.1 Hz), 3.91(1H, dd, J = 11.1, 6.6 Hz), 3.65(2H, s), 3.63(1H, m), 3.32(2H, m), 1.62(2H, m), 1.37(2H, m), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

## [0158] 実施例47

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{5-[ (4-ジメチルアミノブトキシ) カルボニルメチル]-2-メトキシベンジル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{5-[ (4-dimethylaminobutoxy) carbonylmethyl]-2-methoxybenzyl}adenine)の合成



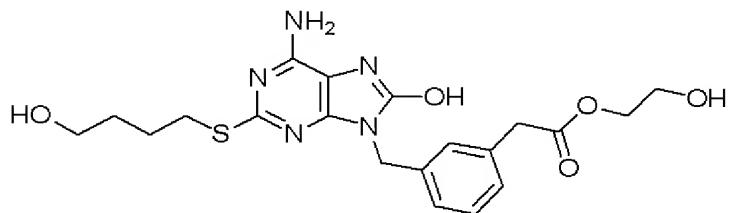
比較例2-20で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(5-カルボキシメチル-2-メトキシベンジル)アデニン(2-butoxy-8-hydroxy-9-(5-carboxymethyl-2-methoxybenzyl) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率60%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97(1H, brs), 7.12(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96(1H, d, J =

8.4 Hz), 6.69 (1H, s), 6.48 (2H, brs), 4.79 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.48 (2H, s), 2.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.05 (6H, s), 1.58 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.33 (4H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0159] 実施例48

8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブチルチオ)-9-{3-[ (2-ヒドロキシエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}-アデニン(8-Hydroxy-2-(4-hydroxybutylthio)-9-{3-[ (2-hydroxyethoxy) carbonylmethyl]benzyl}adenine)の合成

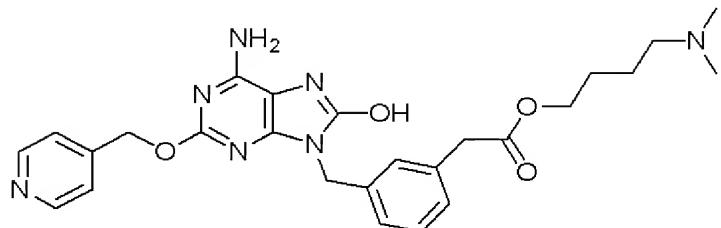


比較例2で得られた9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブチルチオ)アデニン(9-(3-carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(4-hydroxybutylthio) adenine)を用い、実施例36と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率13%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11 (1H, brs), 7.22 (4H, m), 6.53 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.83 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.40 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.65 (2H, s), 3.55 (2H, dt, J = 5.2, 5.2 Hz), 3.38 (2H, dt, J = 5.2, 5.2 Hz), 3.02 (2H, t, J = 5.2 Hz), 1.62 (2H, m), 1.50 (2H, m).

[0160] 実施例49

8-ヒドロキシ-9-{3-[ (4-ジメチルアミノブトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}-2-[ (4-ピリジルメチル)オキシ]アデニン(8-Hydroxy-9-{3-[ (4-dimethylaminobutoxy) carbonylmethyl]benzyl}-2-[ (4-pyridylmethyl) oxy]adenine)の合成



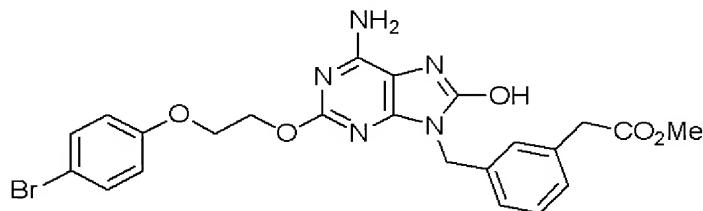
実施例32で得られた8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[

(4-ピリジルメチル)オキシ]アデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[ (4-pyridylmethyl)oxy]adenine)を用い、比較例1、実施例36の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率25%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01(1H, brs), 8.52(2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 7.36(2H, d, J = 4.5 Hz), 7.20(4H, m), 6.55(2H, brs), 5.31(2H, s), 4.82(2H, s), 3.98(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.61(2H, s), 2.11(2H, t, J = 7.1 Hz), 2.04(6H, s), 1.50(2H, qui, J = 7.3 Hz), 1.32(2H, qui, J = 7.3 Hz).

#### [0161] 実施例50

2-[2-(4-ブロモフェニルオキシ)エトキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[2-(4-Bromophenoxy)ethoxy]-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

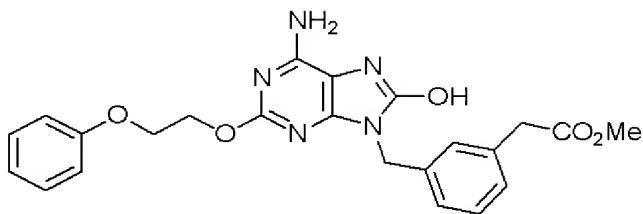


参考例78で得られた8-ブロモ-2-[2-(3-ブロモフェニルオキシ)エトキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-bromo-2-[2-(3-bromophenoxy)ethoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率98%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16(1H, s), 7.46–7.43(2H, m), 7.27(1H, t, J = 7.6Hz), 7.21–7.15(3H, m), 6.95–6.91(2H, m), 6.59(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.46(2H, t, J = 4.6 Hz), 4.24(2H, t, J = 4.6 Hz), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0162] 実施例51

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-フェニルオキシエトキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-phenyloxyethoxy) adenine)の合成

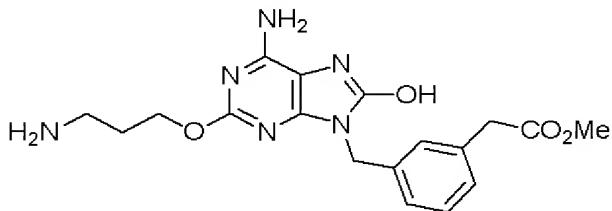


実施例50で得られた2-[2-(4-ブロモフェニルオキシ)エトキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[2-(4-bromophenoxy)ethoxy]-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 200 mg (0. 378mmol) をクロロホルム(20 ml)、メタノール(20ml)、4N-塩酸-メタノール(1ml)の混合溶媒に溶解させた後、Pd/C(200mg)を加え水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を留去後、メタノール/ヘキサンで再結晶し、109 mg (0. 243 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率64%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.16(1H, s), 7.31–7.26(3H, m), 7.22–7.16(3H, m), 6.96–6.92(3H, m), 6.65(2H, brs), 4.85(2H, s), 4.50(2H, t, J = 4.6 Hz), 4.25(2H, t, J = 4.6 Hz), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s).

### [0163] 実施例52

2-(3-アミノプロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-Aminopropoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



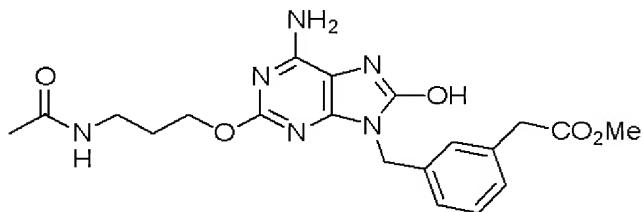
参考例79で得られた8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-フタルイミドプロポキシ)アデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[3-phthalimidopropoxy]adenine) 1.47g (2.60mmol) をメタノール(20ml)に溶解させ、5N-水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加え100°Cで30分間加熱還流した。氷冷下塩酸で中和し、溶媒を留去した。残渣にエタノール(40ml)、ヒドラジン溶液を加え12 時間加熱還流し、溶媒を留去した。残渣にメ

タノール(40ml)、濃硫酸(0.5ml)を加え1時間加熱還流し、氷冷下28%アンモニア水で中和し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム/エタノール=3/1溶液で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、0.89 g(2.30 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率89%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.28(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21–7.15(3H, m), 6.45(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.20(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 2.64(2H, t, 6.7Hz), 1.75–1.69(2H, m).

#### [0164] 実施例53

2-[3-(N-アセチルアミノ)プロポキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(N-Acethylamino) propoxy]-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



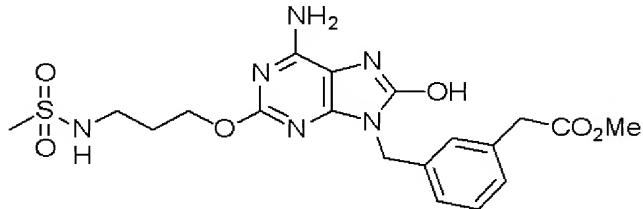
実施例52で得られた2-(3-アミノプロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-aminopropoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)80mg(0.207mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解させ、無水酢酸23 μl(0.248mmol)、トリエチルアミン43 μl(0.311mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg(0.041mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 2.4g、溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=30/1)で精製し、56mg(0.131 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率56%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.99(1H, brs), 7.88(1H, t, 5.0Hz), 7.28(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21–7.10(3H, m), 6.48(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.4Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.13(2H, m), 1.79(3H, s), 1.78–1.63(2H, m).

#### [0165] 実施例54

8-ヒドロキシ-2-[3-(N-メタンスルホニルアミノ)プロポキシ]-9-(3-メトキシカルボ

ニルメチルベンジル)アデニン(8-Hydroxy-2-[3-(N-methanesulfonylamino)propoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

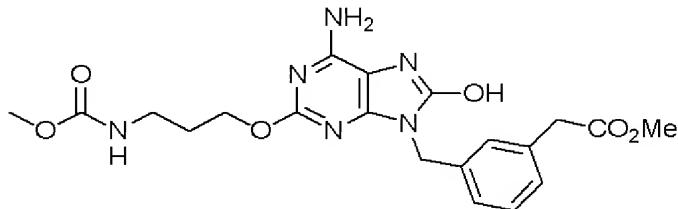


実施例52で得られた2-(3-アミノプロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-aminopropoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)80mg(0.207mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解させ、メタンスルホニルクロリド19 $\mu$ l(0.248mmol)、トリエチルアミン43 $\mu$ l(0.311mmol)、4-ジメチルアミノピリジン5mg(0.041mmol)を加え50°Cで3時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 2.4g、溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=20/1)で精製し、53mg(0.131 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率55%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.98(1H, brs), 7.28(1H, t, 7.6Hz), 7.21–7.15(3H, m), 7.04(1H, t, J = 5.8Hz), 6.49(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.19(2H, t, J = 6.2Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.06(2H, m), 2.88(3H, s), 1.88–1.83(2H, m).

#### [0166] 実施例55

8-ヒドロキシ-2-[3-(N-メトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Hydroxy-2-[3-(N-methoxycarbonylamino)propoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

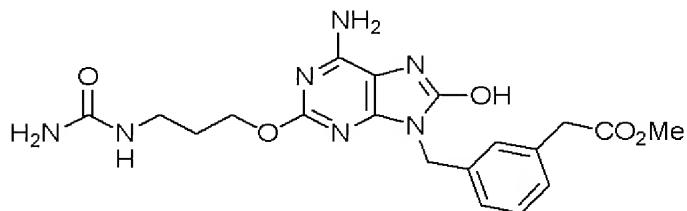


実施例52で得られた2-(3-アミノプロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-aminopropoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)100mg(0.259mmol)をジメチルホルムアミド(

3ml)に溶解させ、クロロギ酸メチル20  $\mu$ l(0.259mmol)、トリエチルアミン36  $\mu$ l(0.259mmol)、4-ジメチルアミノピリジン6.4mg(0.052mmol)を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  3.0g、溶出溶媒: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1$ )で精製し、61mg(0.131 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率53%。  
 $^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.98(1H, brs), 7.28(1H, t, 7.6Hz), 7.21–7.15(4H, m), 6.47(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.2Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 3.51(3H, s), 3.09(2H, m), 2.88(3H, s), 1.88–1.83(2H, m).

#### [0167] 実施例56

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-ウレイドプロポキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-ureidopropoxy)adenine)の合成

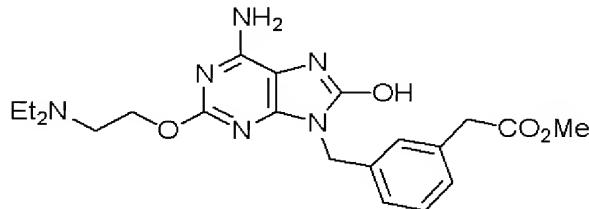


実施例52で得られた2-(3-アミノプロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-aminopropoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)80mg(0.207mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)に溶解させ、トリメチルシリルイソシアート28  $\mu$ l(0.207mmol)を加え室温で20時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  2.4g、溶出溶媒: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/28\%$ アンモニア水=50/5/1)で精製し、14mg(0.024 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率14%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.92(1H, brs), 7.28(1H, t, 7.6Hz), 7.21–7.15(3H, m), 6.48(2H, brs), 6.00(1H, t, J = 5.8Hz), 5.40(2H, brs,), 4.84(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.4Hz), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s), 3.06(2H, m), 1.78–1.73(2H, m).

#### [0168] 実施例57

2-(2-ジエチルアミノエトキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(2-Diethylaminoethoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

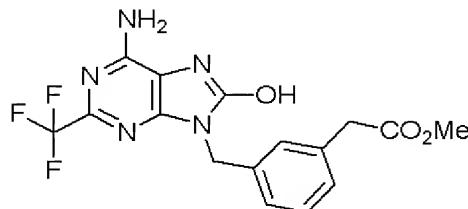


参考例83で得られた2-(2-ジエチルアミノエトキシ)-8-ヨード-9-テトラヒドロピラニルアデニン(2-(2-diethylaminoethoxy-8-iodo-9-tetrahydropyranyl adenine) 350 mg (0.76 mmol)をメタノール 30 ml に溶解させ、0 °Cで硫酸 0.05 ml (0.91 mmol)を滴下し、2 時間攪拌した。飽和重曹水を加え中和した後、減圧下濃縮乾固した。次いで、参考例1、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。51 mg。収率16%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.18(4H, m), 6.47(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.18(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.64(2H, s), 3.37(3H, s), 2.67(2H, m), 2.50(4H, m), 0.94(6H, t, J = 7.1 Hz).

#### [0169] 実施例58

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-トリフルオロメチルアデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-trifluoromethyladenine)の合成

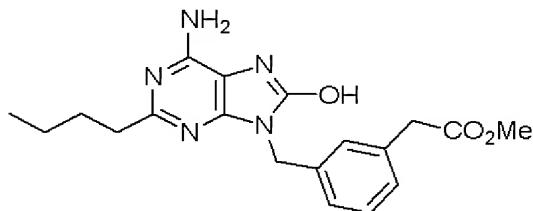


参考例86で得られた2-トリフルオロメチルアデニン ジ酸塩(2-trifluoromethyladenine formate)0.48 g (1.92 mmol)を用い、参考例1、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率41%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.64(1H, brs), 7.28(1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.20(1H, s), 7.16(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.02(2H, brs), 4.93(2H, s), 3.64(2H, s), 3.58(3H, s).

[0170] 実施例59

2-ブチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-butyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

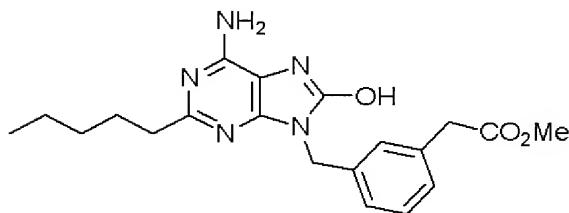


参考例87で得られた2-ブチル-6-ヒドロキシプリン(2-butyl-6-hydroxypurine)を用い、参考例84、参考例85、参考例1、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率8%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11(1H, brs), 7.22(4H, m), 6.35(2H, brs), 4.88(2H, s), 3.63(2H, s), 3.58(3H, s), 2.56(2H, t, J = 7.6 Hz), 1.64(2H, tt, J = 7.6 Hz, 7.5 Hz), 1.28(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.3 Hz), 0.87(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0171] 実施例60

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-ペンチルアデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-pentyladenine)の合成



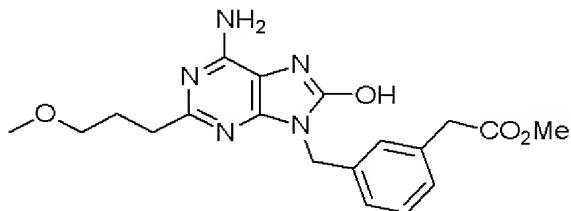
1-ベンジル-4-アミノイミダゾール-5-カルボキシアミド(1-benzyl-4-aminoimidazole-5-carboxamide)とカプロン酸エチル(ethyl caproate)を用い、参考例83、参考例84、参考例85、参考例1、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.10(1H, brs), 7.21(4H, m), 6.36(2H, brs), 4.87(2H, s), 3.63(2H, s), 3.58(3H, s), 2.55(2H, m), 1.65(2H, tt, J = 7.6 Hz, 7.5 Hz), 1.26(

4H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[0172] 実施例61

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-メトキシプロピル)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-methoxypropyl)adenine)の合成

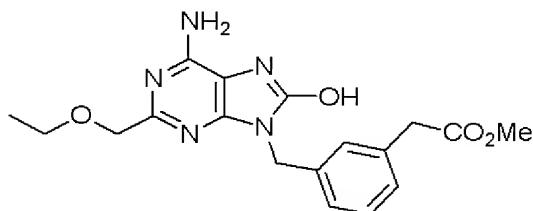


4-アミノイミダゾール-5-カルボキシアミド塩酸塩(4-aminoimidazole-5-carboxamide hydrochloride)と4-メトキシブタン酸メチル(methyl 4-methoxybutyrate)を用い、参考例83、参考例84、参考例85、参考例1、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率7%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.40 (1H, brs), 7.26 (1H, dd, 7.6, 7.6 Hz), 7.21 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.44 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.19 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.88 (2H, m).

[0173] 実施例62

2-エトキシメチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Ethoxymethyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

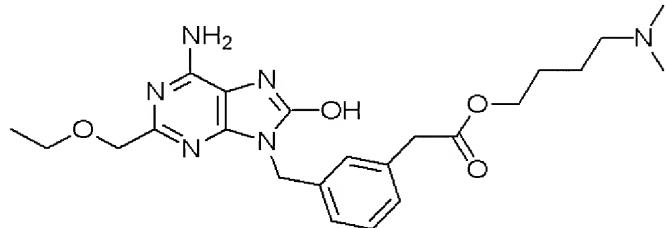


1-ベンジル-4-アミノイミダゾール-5-カルボキシアミド(1-benzyl-4-aminoimidazole-5-carboxamide)とエトキシ酢酸エチル(ethyl ethoxyacetate)を用い、参考例83、参考例84、参考例85、参考例86、参考例1、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率6%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28(1H, brs), 7.26(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.19(1H, s), 7.15(2H, m), 6.51(2H, brs), 4.90(2H, s), 4.28(2H, s), 3.64(2H, s), 3.58(3H, s), 3.48(2H, q, J = 7.0 Hz), 1.10(3H, q, J = 7.1 Hz).

[0174] 実施例63

2-エトキシメチル-8-ヒドロキシ-9-{3-[4-ジメチルアミノブトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン(2-Ethoxymethyl-8-hydroxy-9-[3-[4-dimethylaminobutoxy)carbonylmethyl]benzyl]adenine)の合成

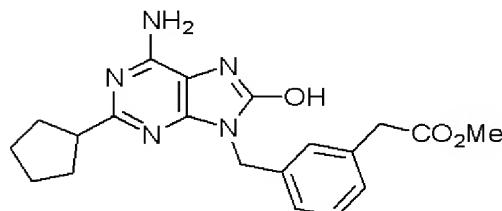


実施例61で得られた2-エトキシメチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-ethoxymethyl-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、比較例1、実施例36の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23(1H, brs), 7.26(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20(3H, m), 6.49(2H, brs), 4.90(2H, s), 4.29(2H, s), 4.00(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.62(2H, s), 3.49(2H, q, J = 7.0 Hz), 2.22(2H, m), 2.13(6H, s), 1.52(2H, qui, J = 6.6 Hz), 1.37(2H, qui, J = 7.0 Hz), 1.10(3H, t, J = 7.0 Hz).

[0175] 実施例64

2-シクロヘンチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Cyclopentyl-8-hydroxy-9-(3-methoxylcarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



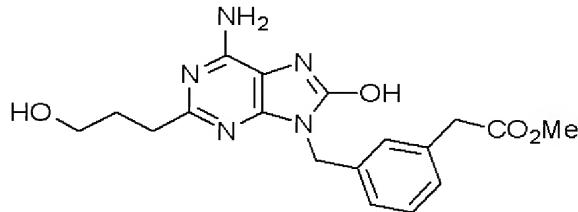
参考例92で得られた8-ブロモ-2-シクロヘンチル-9-{3-(メトキシカルボニル)ベンジル}アデニン(8-bromo-2-cyclopentyl-9-{3-(methoxylcarbonylmethyl) benzyl}

}adenine)を用い、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.09(1H, brs), 7.27(1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.25(1H, s), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.32(2H, brs), 4.86(2H, s), 3.63(2H, s), 3.58(3H, s), 3.00(1H, quin, J = 8.2 Hz), 1.91–1.83(2H, m), 1.83–1.76(2H, m), 1.76–1.66(2H, m), 1.62–1.53(2H, m).

#### [0176] 実施例65

8–ヒドロキシ–2–(3–ヒドロキシプロピル)–9–(3–メトキシカルボニルベンジル)アデニン  
(8–Hydroxy–2–(3–hydroxypropyl)–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

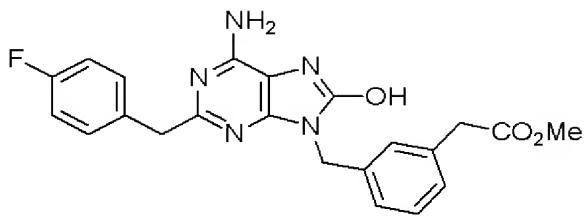


参考例95で得られた8–ブロモ–2–(3–ヒドロキシプロピル)–9–(3–メトキシカルボニルベンジル)アデニン(8–bromo–2–(3–hydroxypropyl)–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例3と同様の方法で黄色油状体として標記化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.02(1H, brs), 7.26(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.21(1H, s), 7.16(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.14(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.36(2H, brs), 4.87(2H, s), 4.42(1H, t, J = 5.2 Hz), 3.64(2H, s), 3.58(3H, s), 3.42(2H, dt, J = 6.6, 5.2 Hz), 2.59(2H, t, J = 7.5 Hz), (2H, tt, J = 7.5, 6.6 Hz).

#### [0177] 実施例66

2–(4–フルオロベンジル)–8–ヒドロキシ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2–(4–Fluorobenzyl)–8–hydroxy–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

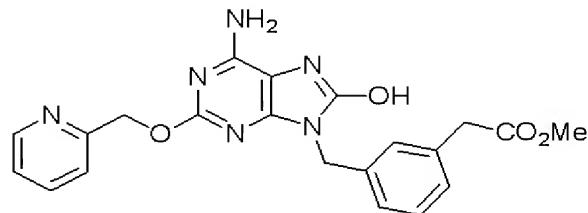


参考例90で得られた2-ヨード-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-iodo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例91、参考例2、参考例3の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率19%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.26(1H, brs), 7.29(3H, m), 7.17(3H, m), 7.05(2H, m), 6.45(2H, brs), 4.87(2H, s), 3.88(2H, s), 3.62(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0178] 実施例67

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-ピリジルメトキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-pyridylmethoxy) adenine)の合成



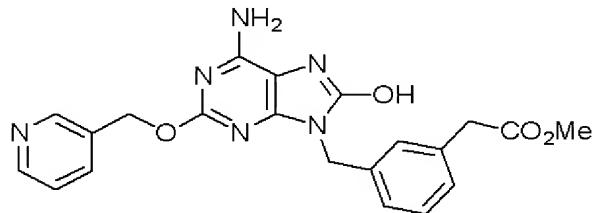
参考例98で得られた8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-ピリジルメトキシ)アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-pyridylmethoxy) adenine)を用い、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率78%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00(1H, brs), 8.53(1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77(1H, dd, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.39(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31(1H, dd, J = 7.4, 4.8 Hz), 7.23(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.19(1H, s), 7.15(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.54(2H, brs), 5.33(2H, s), 4.82(2H, s), 3.63(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0179] 実施例68

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-ピリジルメトキシ)ア

デニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-pyridylmethoxy)adenine)の合成

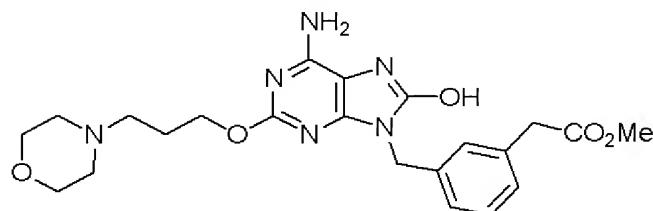


参考例100で得られた8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-ピリジルメトキシ)アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-pyridylmethoxy) adenine)を用い、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率99%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.04(1H, brs), 8.65(1H, s), 8.51(1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37(1H, dd, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.26(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.24–7.13(3H, m), 6.57(2H, brs), 5.28(2H, s), 4.84(2H, s), 3.65(2H, s), 3.57(3H, s).

#### [0180] 実施例69

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-morpholinopropoxy)adenine)の合成



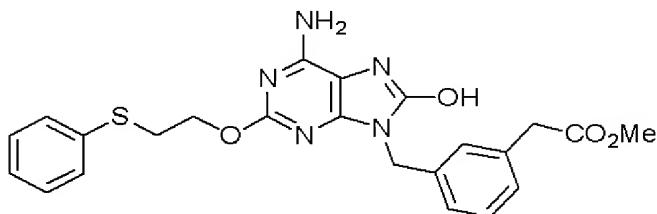
参考例103で得られた8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)-6-テトラヒドロピラニルアデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-morpholinopropoxy)-8-tetrahydropyryanyl adenine)を用い、参考例3と同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率66%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, s), 7.27(1H, dd, J = 7.7, 7.4 Hz), 7.17(3H, m),

6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.17 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.54 (4H, t,  $J = 4.5$  Hz), 2.35 (6H, m), 1.82 (2H, m).

[0181] 実施例70

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-{2-(フェニルスルファニル)エトキシ}アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-{2-(phenylsulfanyl)ethoxy}adenine)の合成

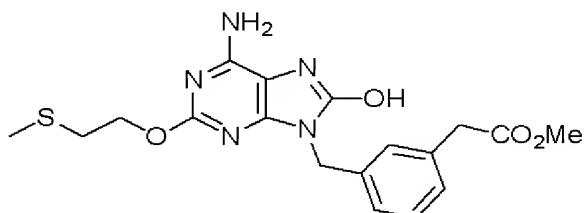


参考例108で得られた8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-{2-(フェニルスルファンイル)エトキシ}アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-{2-(phenylsulfanyl)ethoxy}adenine)に10%塩酸メタノール溶液を5ml加え、室温で12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、水を加えた。析出した白色固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、108 mg (0.23 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率72%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  10.12 (1H, brs), 7.40–7.35 (2H, m), 7.31–7.27 (2H, m), 7.27–7.22 (1H, m), 7.20–7.14 (4H, m), 6.58 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.30 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.63 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.31 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz).

[0182] 実施例71

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メチルスルファンイルエトキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-methylsulfanyloxy)adenine)の合成

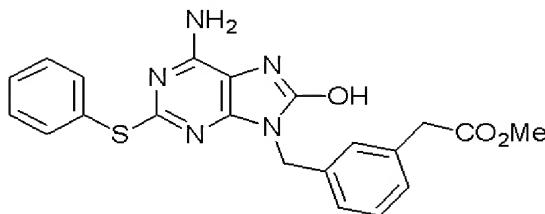


ナトリウム 198 mg (8.6 mmol) を2-(メチルスルファニル)エタノール 10 mlに溶解させた後、参考例3で得られた2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 300 mg (0.86 mmol) を加え、オートクレーブ中、130°Cで2.5 時間、150°Cで8 時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール30 ml、濃硫酸を加え(pH = 2)、80°Cで加熱攪拌した。30分後、アンモニア水溶液で中和し、濃縮した。残渣に水を加え、不溶性の固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、101 mg (0.25 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率30%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98 (1H, brs), 7.27 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.20–7.16 (3H, m), 6.50 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.30 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.10 (3H, s).

#### [0183] 実施例72

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-フェニルスルファニルアデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-phenylsulfanyl adenine) の合成



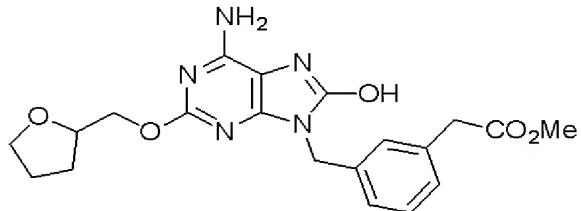
参考例3で得られた2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率58%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11 (1H, brs), 7.58–7.53 (2H, m), 7.44–7.40 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.54 (2H, brs), 4.65 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s).

#### [0184] 実施例73

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメキシ)アデニン(8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl) adenine)

tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) adenine) の合成

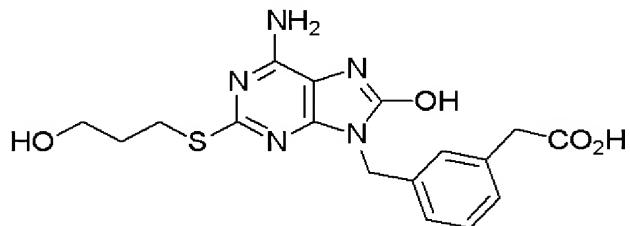


参考例109で得られた8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) adenine)を用い、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率80%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96(1H, brs), 7.27(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.20(1H, s), 7.17(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.48(2H, brs), 4.82(2H, s), 4.14–4.09(2H, m), 4.09–4.01(1H, m), 3.77–3.71(1H, m), 3.64(2H, s), 3.68–3.61(1H, m), 3.58(3H, s), 1.97–1.90(1H, m), 1.89–1.82(2H, m), 1.65–1.58(1H, m).

#### [0185] 比較例1

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)アデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(3-hydroxypropylthio) adenine) の合成

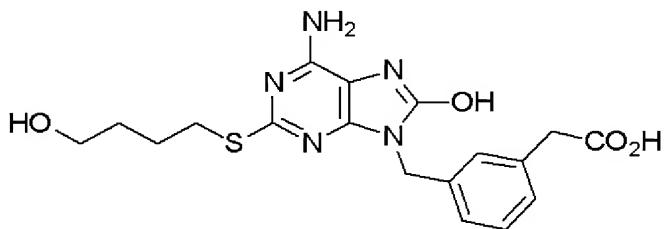


実施例1で得られた8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-hydroxy-2-(3-hydroxypropylthio)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 50 mg (0.124 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液10 mlとメタノール10 mlの混合溶媒に加えて室温で2時間攪拌した。濃塩酸で中和後、メタノールを留去し、析出した固体を濾取し、47 mg (0.121 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率97%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18(4H, m), 6.82(2H, brs), 4.83(2H, s), 3.49(2H, t, J = 6.3 Hz), 3.34(2H, s), 3.06(2H, t, J = 6.9 Hz), 1.78(2H, m).

[0186] 比較例2

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(4—ヒドロキシブチルチオ)アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(4—hydroxybutylthio) adenine)の合成

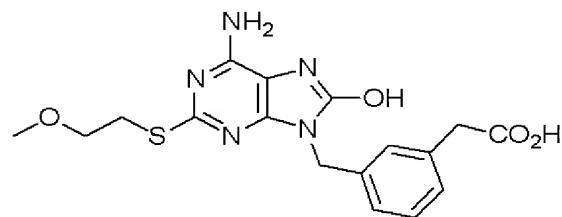


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46(1H, brs), 10.12(1H, s), 7.24(4H, m), 6.52(2H, brs), 4.89(2H, s), 3.52(2H, s), 3.39(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.02(2H, t, J = 7.2 Hz), 1.65(2H, m), 1.52(2H, m).

[0187] 比較例3

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(2—メトキシエチルチオ)アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(2—methoxyethylthio) adenine)の合成



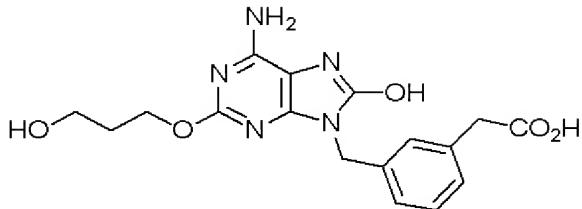
比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率32%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.01(4H, m), 6.56(2H, brs), 4.73(2H, s), 3.41(2H, t, J = 6.7 Hz), 3.21(2H, s), 3.14(3H, s), 3.08(2H, t, J = 6.7 Hz).

[0188] 比較例4

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(3—ヒドロキシプロポキシ)アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(3—hydroxypropoxy) adenine)の

## 合成

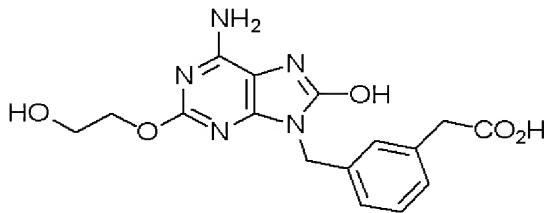


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率82%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12.29(1H, brs), 9.96(1H, brs), 7.26(1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.20(1H, s), 7.16(2H, m), 6.46(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.50(1H, brs), 4.20(2H, t,  $J$  = 6.5 Hz), 3.51(4H, m), 1.79(2H, qui,  $J$  = 6.4 Hz).

## [0189] 比較例5

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)アデニン  
(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)adenine)の合成

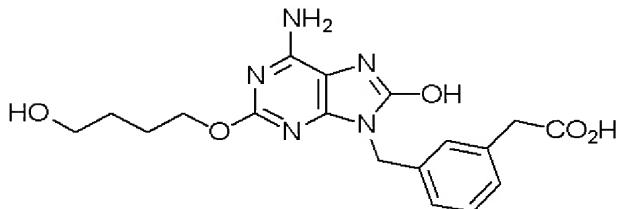


比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  10.03(1H, s), 7.26(1H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 7.18(3H, m), 6.48(2H, s), 4.83(2H, s), 4.15(2H, t,  $J$  = 4.9 Hz), 3.64(2H, t,  $J$  = 5.0 Hz), 3.53(2H, s).

## [0190] 比較例6

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)アデニン  
(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(4-hydroxybutoxy)adenine)の合成

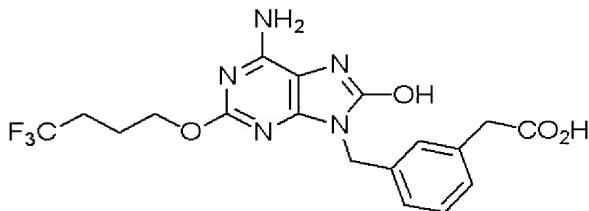


比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37(1H, brs), 7.27(2H, m), 7.12(2H, m), 6.55(2H, m), 4.81(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.39(4H, m), 1.67(2H, qui, J = 6.8 Hz), 1.49(2H, qui, J = 6.7 Hz).

[0191] 比較例7

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(4,4,4—トリフルオロブトキシ)アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(4,4,4—trifluorobutoxy)adenine)の合成

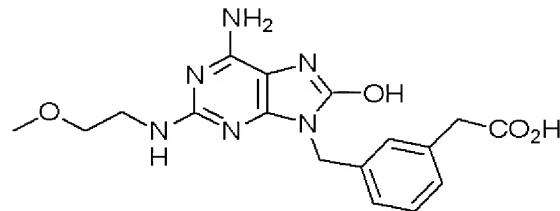


比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.37(1H, brs), 10.00(1H, brs), 7.26(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.21(1H, s), 7.16(2H, m), 6.50(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.20(2H, t, J = 6.3 Hz), 3.52(2H, s), 2.36(2H, m), 1.88(2H, m).

[0192] 比較例8

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—[N—(2—メトキシエチル)アミノ]アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—[N—(2—methoxyethyl)amino]adenine)の合成

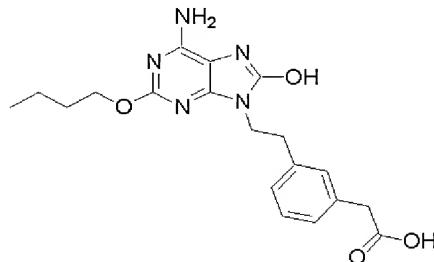


比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率84%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.72(1H, s), 7.25(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18(3H, m), 6.14(1H, t, J = 5.1 Hz), 6.07(2H, brs), 4.78(2H, s), 3.52(2H, s), 3.37(4H, m), 3.22(3H, s).

[0193] 比較例9

2-ブトキシ-9-[2-(3-カルボキシメチルフェニル)エチル]-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-[2-(3-carboxymethylphenyl)ethyl]-8-hydroxyadenine)の合成

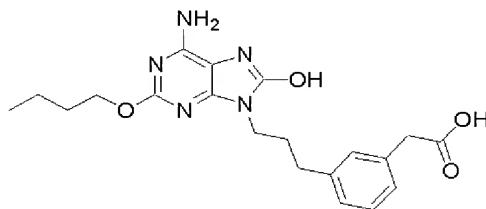


比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率87%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.27(1H, brs), 9.91(1H, s), 7.21(1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.11(1H, s), 7.10–7.05(2H, m), 6.42(2H, brs), 4.15(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.87(2H, t, J = 7.6 Hz), 3.50(2H, s), 2.95(2H, t, J = 7.6 Hz), 1.66(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.39(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.92(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0194] 比較例10

2-ブトキシ-9-[3-(3-カルボキシメチルフェニル)プロピル]-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-[3-(3-carboxymethylphenyl)propyl]-8-hydroxyadenine)の合成



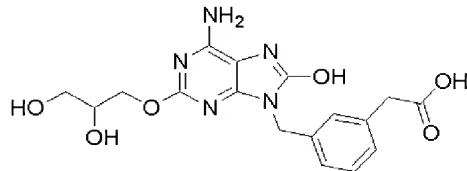
比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率80%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32(1H, brs), 10.09(1H, brs), 7.18(1H, dd, J = 7.9, 7.8 Hz), 7.08–7.04(3H, m), 6.46(2H, brs), 4.13(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70(2H, t, J = 7.0 Hz), 3.47(2H, s), 2.56(2H, t, J = 7.7 Hz), 1.94(2H, tt, J = 7.7 Hz, 7.0 Hz), 1.63(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.38(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0195] 比較例11

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-(2,3-ジヒドロキシ-1-プロポキシ)-8-ヒドロキシアデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-(2,3-dihydroxy-1-propoxy)-8-

hydroxyadenine)の合成

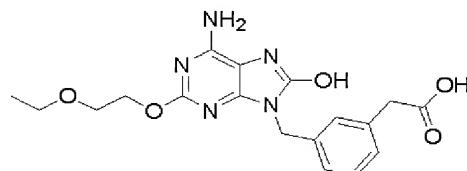


比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率76%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.99(1H, brs), 7.26(1H, dd, J = 8.0, 7.1 Hz), 7.20(1H, s), 7.16–7.13(2H, m), 6.47(2H, brs), 5.00(1H, brs), 4.91(2H, s), 4.16(1H, dd, J = 10.9, 4.4 Hz), 4.03(1H, dd, J = 10.9, 6.4 Hz), 3.76–3.70(1H, m), 3.52(2H, s), 3.39(2H, d, J = 5.6 Hz).

#### [0196] 比較例12

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシアデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-(2-ethoxyethoxy)-8-hydroxyadenine)の合成

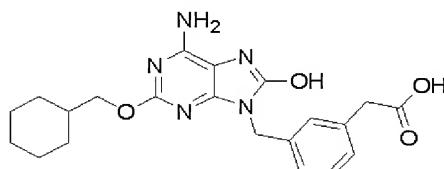


比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率89%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.31(1H, brs), 9.97(1H, s), 7.26(1H, dd, J = 7.6, 7.5 Hz), 7.20(1H, s), 7.16–7.14(2H, m), 6.47(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.25(2H, t, J = 4.8 Hz), 3.63(2H, t, J = 4.8 Hz), 3.53(2H, s), 3.45(2H, q, J = 7.0 Hz), 1.10(3H, t, J = 7.0 Hz).

#### [0197] 比較例13

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-シクロヘキシルメトキシ-8-ヒドロキシアデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-cyclohexylmethoxy-8-hydroxyadenine)の合成

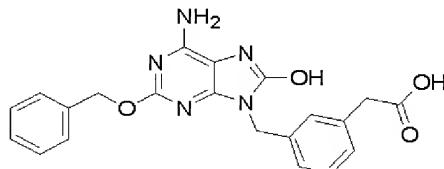


比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率90%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.27(1H, brs), 7.23(1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.19–7.10(3H, m), 6.56(2H, brs), 4.81(2H, s), 3.94(2H, d, J = 6.2 Hz), 3.48(2H, s), 1.74–1.61(6H, m), 1.23–1.14(3H, m), 1.02–0.94(2H, m).

[0198] 比較例14

2–ベンジルオキシ–9–(3–カルボキシメチルベンジル)–8–ヒドロキシアデニン(2–Benzylxyloxy–9–(3–carboxymethylbenzyl)–8–hydroxyadenine)の合成

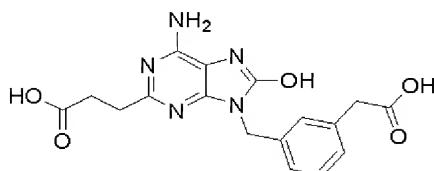


比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率100%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40(1H, brs), 10.29(1H, brs), 7.42–7.40(2H, m), 7.36–7.20(5H, m), 7.15–7.11(2H, m), 6.61(2H, brs), 5.24(2H, s), 4.83(2H, s), 3.49(2H, s).

[0199] 比較例15

2–(2–カルボキシエチル)–9–(3–カルボキシメチルベンジル)–8–ヒドロキシアデニン(2–(2–Carboxyethyl)–9–(3–carboxymethylbenzyl)–8–hydroxyadenine)の合成

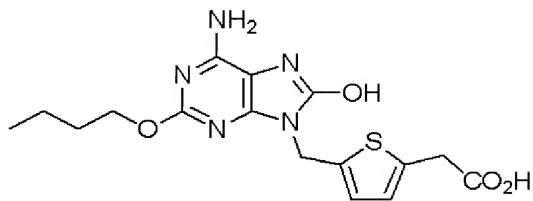


比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率79%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.50(2H, brs), 10.10(1H, s), 7.25(1H, dd, J = 7.6, 7.4 Hz), 7.25(1H, s), 7.18(1H, d, 7.6 Hz), 7.16(1H, d, 7.4 Hz), 6.29(2H, brs), 4.86(2H, s), 3.52(2H, s), 2.83(2H, t, J = 7.2 Hz), 2.64(2H, t, J = 7.2 Hz).

[0200] 比較例16

2–ブトキシ–9–{(5–カルボキシメチル–2–チエニル)メチル}–8–ヒドロキシアデニン(2–Butoxy–9–{(5–carboxymethyl–2–thienyl)methyl}–8–hydroxyadenine)の合成

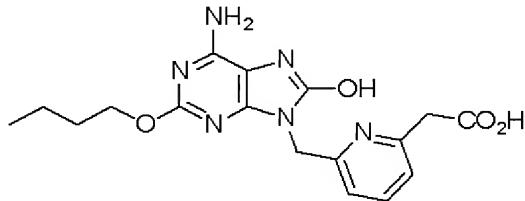


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率96%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.47(1H, brs), 9.94(1H, s), 6.89(1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75(1H, d, J = 3.5 Hz), 6.45(2H, brs), 4.94(2H, s), 4.17(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72(2H, s), 1.65(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.38(2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.92(3H, t, J = 7.3Hz).

#### [0201] 比較例18

2-ブトキシ-9-{(6-カルボキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{(6-carboxymethyl-2-pyridyl)methyl}-8-hydroxyadenine)の合成

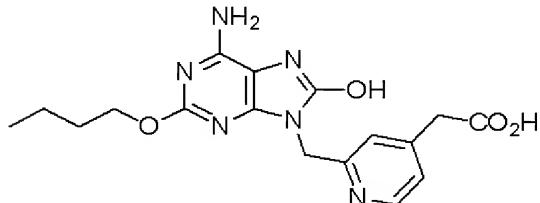


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率68%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.39(1H, brs), 9.96(1H, brs), 7.62(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.17(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.43(2H, brs), 4.85(2H, s), 4.01(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.651(2H, s), 1.51(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.26(2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.80(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0202] 比較例19

2-ブトキシ-9-{(4-カルボキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{(4-carboxymethyl-2-pyridyl)methyl}-8-hydroxyadenine)の合成

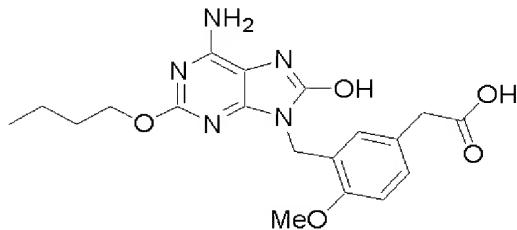


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率58%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.77(1H, brs), 8.28(1H, d, J = 5.0 Hz), 7.13(1H, d, J = 4.9 Hz), 7.04(1H, s), 6.69(2H, brs), 4.91(2H, s), 4.07(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.28(2H, s), 1.57(2H, s, J = 6.6 Hz), 1.33(2H, s, J = 7.4 Hz), 0.87(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0203] 比較例20

2-ブトキシ-9-(5-カルボキシメチル-2-メトキシ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(5-carboxymethyl-2-methoxy)benzyl-8-hydroxyadenine)の合成

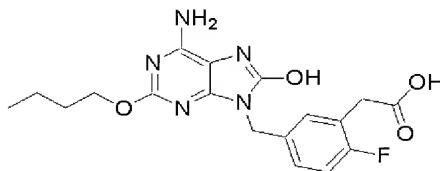


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.25(1H, brs), 10.17(1H, brs), 7.12(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.68(1H, s), 6.51(2H, brs), 4.80(2H, s), 4.08(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82(3H, s), 3.36(2H, s), 1.58(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.33(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.87(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0204] 比較例21

2-ブトキシ-9-(3-カルボキシメチル-4-フルオロ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(3-carboxymethyl-4-fluoro)benzyl-8-hydroxyadenine)の合成

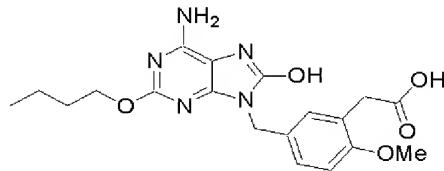


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率92%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.51(1H, brs), 10.12(1H, s), 7.27(1H, dd, J = 7.2, 2.1 Hz), 7.22(1H, m), 7.11(1H, dd, J = 9.7, 8.5 Hz), 6.50(2H, brs), 4.81(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56(2H, s), 1.63(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.37(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.4 Hz).

## [0205] 比較例22

2-ブトキシ-9-(3-カルボキシメチル-4-メトキシ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-(3-carboxymethyl-4-methoxy)benzyl-8-hydroxyadenine)の合成

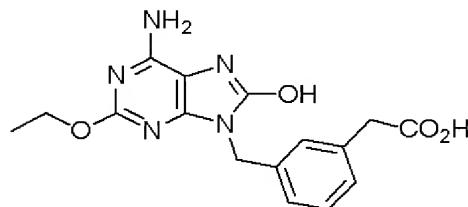


比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率89%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.12 (1H, brs), 9.95 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.4), 6.44 (2H, brs), 4.75 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 3.43 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

## [0206] 比較例23

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-エトキシ-8-ヒドロキシアデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-ethoxy-8-hydroxyadenine)の合成

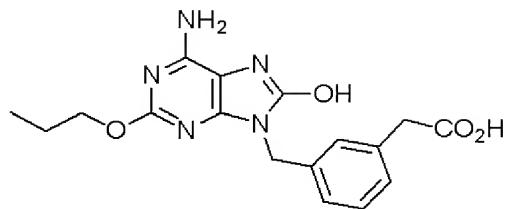


実施例33で得られた2-エトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-ethoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率79%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.60 (1H, brs), 7.25–7.20 (2H, m), 7.15–7.11 (2H, m), 6.63 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.45 (2H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz).

## [0207] 比較例24

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-プロポキシアデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-propoxyadenine)の合成

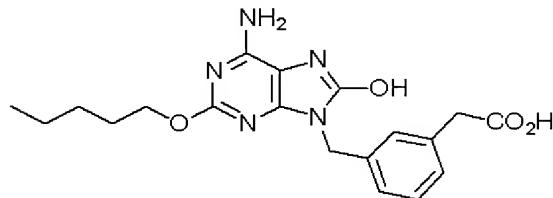


実施例34で得られた8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-プロポキシアデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-propoxyadenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率56%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.33(1H, brs), 9.96(1H, s), 7.30–7.25(2H, m), 7.21–7.15(2H, m), 6.46(2H, brs), 4.92(2H, s), 4.10(2H, t, J = 6.7Hz), 3.59(2H, s), 1.70–1.62(2H, m), 0.93(3H, t, J = 7.4Hz).

#### [0208] 比較例25

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-ペントキシアデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-pentoxyadenine)の合成



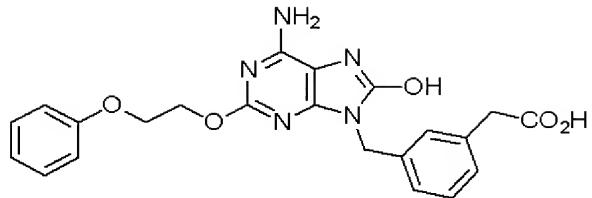
実施例35で得られた8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-ペントキシアデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-pentoxyadenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率79%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.33(1H, brs), 9.96(1H, s), 7.26(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.21–7.12(3H, m), 6.46(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.6Hz), 3.53(2H, s), 1.68–1.61(2H, m), 1.34–1.29(2H, m), 0.88(3H, t, J = 7.0Hz).

#### [0209] 比較例26

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-フェニルオキシエトキシ)アデニン(9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-phenyloxyethoxy)adenine)

)の合成

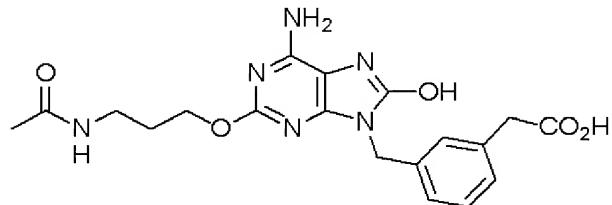


実施例51で得られた8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-フェニルオキシエトキシ)アデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-phenyloxyethoxy) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率72%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.31(1H, brs), 10.07(1H, s), 7.31–7.15(6H, m), 6.96–6.92(3H, m), 6.53(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.48(2H, t, J = 4.6Hz), 4.25(2H, t, J = 4.6Hz), 3.52(2H, s).

[0210] 比較例27

2-[3-(N-アセチルアミノ)プロポキシ]-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン(2-[3-(N-Acethylamino) propoxy]-9-(3-carboxymethylbenzyl)-8-hydroxyadenine)の合成

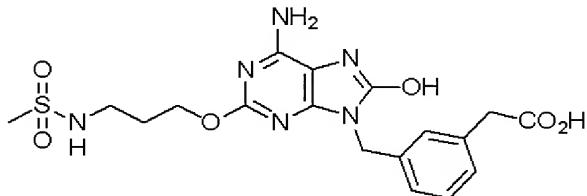


実施例53で得られた2-[3-(N-アセチルアミノ)プロポキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(N-acethylamino) propoxy]-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率69%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.28(1H, brs), 9.98(1H, brs), 7.90(1H, t, J = 5.1Hz), 7.27(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21–7.10(3H, m), 6.47(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.3 Hz), 3.53(2H, s), 3.13(2H, m), 1.78(3H, s), 1.79–1.73(2H, m).

[0211] 比較例28

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—[3—(N—メタンスルホニルアミノ)プロポキシ]アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—[3—(N—methanesulfonylaminoo) propoxy]adenine)の合成

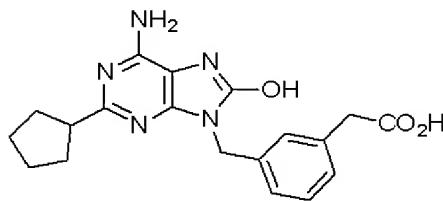


実施例54で得られた8—ヒドロキシ—2—[3—(N—メタンスルホニルアミノ)プロポキシ]—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—hydroxy—2—[3—(N—methanesulfonylaminoo) propoxy]—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率99%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.29(1H, brs), 9.98(1H, brs), 7.28(1H, m), 7.21—7.15(3H, m), 7.04(1H, t, J = 5.8Hz), 6.49(2H, brs), 4.84(2H, s), 4.20(2H, t, J = 6.2Hz), 3.53(2H, s), 3.06(2H, m), 2.88(3H, s), 1.88—1.84(2H, m).

#### [0212] 比較例29

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—2—シクロ pentyl—8—ヒドロキシアデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—2—cyclopentyl—8—hydroxyadenine)の合成



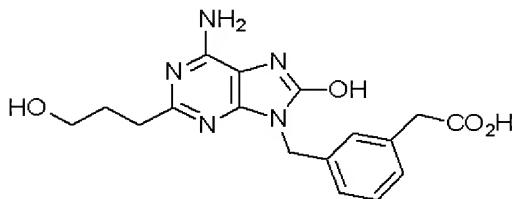
実施例64で得られた2—シクロ pentyl 8—ヒドロキシ—9—{3—(メトキシカルボニル)ベンジル}アデニン(2—cyclopentyl—8—hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率83%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.32(1H, brs), 10.30(1H, brs), 7.25(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.25(1H, s), 7.18(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.14(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.46(2H, brs), 4.86(2H, s), 3.57(2H, s), 3.01(1H, quin, J = 8.2 Hz), 1.93—1.84(2H, m), 1.84

—1.77(2H, m), 1.77—1.67(2H, m), 1.62—1.52(2H, m).

[0213] 比較例30

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(3—ヒドロキシプロパン—1—イル)アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(3—hydroxypropane—1—yl)adenine)の合成

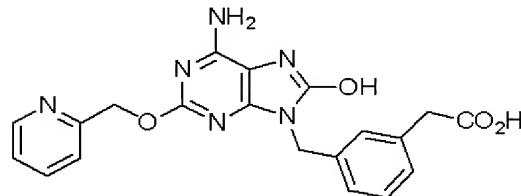


実施例65で得られた8—ヒドロキシ—2—(3—ヒドロキシプロピル)—9—(3—メトキシカルボニルベンジル)アデニン(8—hydroxy—2—(3—hydroxypropyl)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で黄色油状体として標記化合物を得た。収率71%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40(1H, brs), 10.11(1H, brs), 7.25(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.21(1H, s), 7.40(2H, d, J = 7.6 Hz), 6.36(2H, brs), 4.87(2H, s), 3.52(2H, s), 3.41(2H, t, J = 6.5 Hz), 2.59(2H, t, J = 7.6 Hz), 1.80(2H, tt, J = 7.6, 6.5 Hz).

[0214] 比較例31

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(2—ピリジルメトキシ)アデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(2—pyridylmethoxy) adenine)の合成



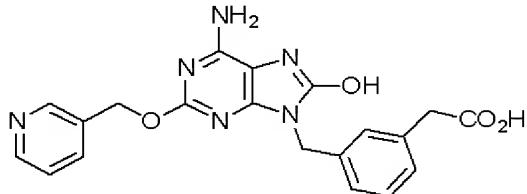
実施例68で得られた8—ヒドロキシ—9—(3—メトキシカルボニルベンジル)—2—(2—ピリジルメトキシ)アデニン(8—hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—(2—pyridylmethoxy) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率87%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.57(1H, brs), 10.09(1H, brs), 8.58(1H, d, J = 4.8 Hz),

7.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.4$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 7.4, 4.8$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.60 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.52 (2H, s).

[0215] 比較例32

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(3—ピリジルメトキシ)アデニン (9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(3—pyridylmethoxy) adenine) の合成

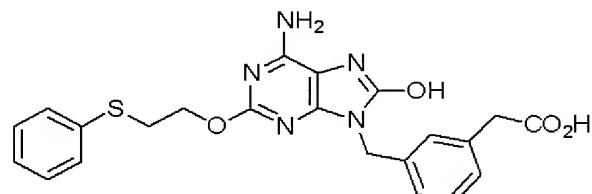


実施例68で得られた8—ヒドロキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)—2—(3—ピリジルメトキシ)アデニン (8—hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—(3—pyridylmethoxy) adenine) を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率87%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO—d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.84 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 8.75 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 7.5, 4.8$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.59 (2H, brs), 5.32 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.53 (2H, s).

[0216] 比較例33

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—8—ヒドロキシ—2—(2—フェニルスルファニルエトキシ)アデニン (9—(3—Carboxymethylbenzyl)—8—hydroxy—2—(2—phenylsulfanylethoxy) adenine) の合成



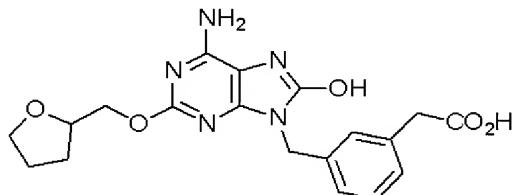
実施例70で得られた8—ヒドロキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)—2—{(2—フェニルスルファニル)エトキシ}アデニン (8—hydroxy—9—(3—

methoxycarbonylmethylbenzyl)–2–{2–(phenylsulfanyl) ethoxy} adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率76%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO–d<sub>6</sub>) δ 13.00(1H, brs), 10.78(1H, brs), 7.40–7.37(2H, m), 7.33–7.28(2H, m), 7.20–7.13(3H, m), 7.12(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.82(2H, brs), 4.79(2H, s), 4.29(2H, t, J = 6.9 Hz), 3.40(2H, s), 3.30(2H, t, J = 6.9 Hz).

#### [0217] 比較例34

9–(3–カルボキシメチルベンジル)–8–ヒドロキシ–2–(テトラヒドロフラン–2–イルメトキシ)アデニン(9–(3–Carboxymethylbenzyl)–8–hydroxy–2–(tetrahydrofuran–2–ylmethoxy) adenine)の合成

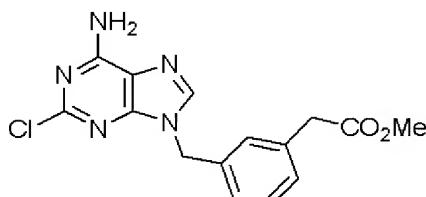


実施例73で得られた8–ヒドロキシ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)–2–(テトラヒドロフラン–2–イルメトキシ)アデニン(8–hydroxy–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl)–2–(tetrahydrofuran–2–ylmethoxy) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率35%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO–d<sub>6</sub>) δ 12.80(1H, brs), 10.10(1H, brs), 7.25(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.19(1H, s), 7.13(2H, d, J = 7.6 Hz), 6.52(2H, brs), 4.81(2H, s), 4.14–4.08(2H, m), 4.13–4.16(1H, m), 3.78–3.71(1H, m), 3.67–3.61(1H, m), 3.50(2H, s), 1.96–1.89(1H, m), 1.86–1.80(2H, m), 1.65–1.58(1H, m).

#### [0218] 参考例1

2–クロロ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2–Chloro–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

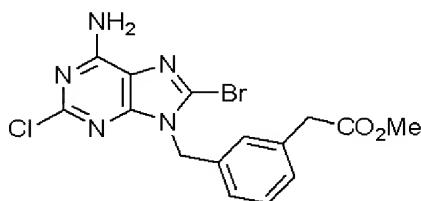


2-クロロアデニン(2-Chloroadenine)1.70 g(10.0 mmol)、炭酸カリウム 9.67 g(70.0 mmol)をDMF 35 mlに加え60 °Cで1.5 時間攪拌した。放冷後、メチル 3-ブロモメチルフェニルアセテート(methyl 3-bromomethylphenylacetate)3.16 g(13.0 mmol)を加え室温で1.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム50 mlを加え、析出した固体を濾取、水洗し、2.13 g(6.41 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率64%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(1H, s), 7.80(2H, brs), 7.31(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.19(1H, d, 7.6 Hz), 7.18(1H, s), 7.14(1H, d, 7.6 Hz), 5.32(2H, s), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s).

#### [0219] 参考例2

8-ブロモ-2-クロロ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

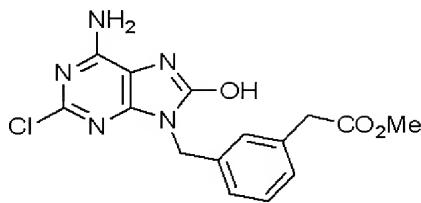


参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)2.00 g(6.03 mmol)、酢酸ナトリウム 2.95 g(36.0 mmol)をクロロホルム100 mlに加え、臭素 4.79 g(30.0 mmol)を滴下し、室温で5 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.78 g(4.34 mmol)の褐色固体として標記化合物を得た。収率72%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32(1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.26–7.19(3H, m), 5.72(2H, brs), 5.34(2H, s), 3.70(3H, s), 3.61(2H, s).

#### [0220] 参考例3

2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



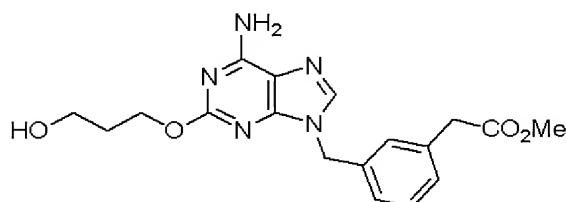
参考例2で得られた8-ブロモ-2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-bromo-2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 1.78 g (4.34 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)とメタノール(150 ml)の混合溶媒に懸濁させ、100 °Cで30分攪拌した。12N塩酸で中和後、溶媒を留去した。残渣にメタノール 50 mlと濃硫酸 2.45 g (25.0 mmol)を加え、1 時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  90.0g、溶出溶媒:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0 \sim 50/1$ ) で精製し、0.84 g (2.41 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率56%。

◦

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.37 (1H, brs), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz), 7.18–7.12 (3H, m), 6.91 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s).

#### [0221] 参考例4

2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-Hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



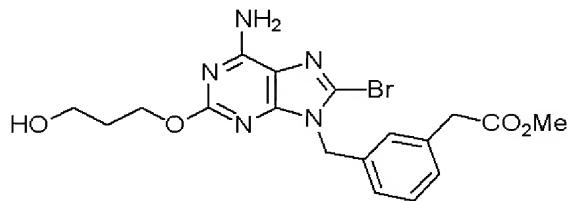
ナトリウム 0.43 g (18.70 mmol)を1,3-ジプロパノール 15 mlに溶解させた後、参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 0.53 g (1.60 mmol)を加え、100°Cで5 時間攪拌した。12N塩酸で中和した後、溶媒を留去し、メタノール 100 mlと濃硫酸 5 ml を加え、5 時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$

20 g、溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/0~30/1)で精製し、0.39 g(1.05 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率66%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02(1H, s), 7.29(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20(5H, m), 5.24(2H, s), 4.51(1H, t, J = 5.2 Hz), 4.26(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s), 3.52(2H, q, J = 5.2 Hz), 1.82(2H, qui, J = 6.4 Hz).

[0222] 参考例5

8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

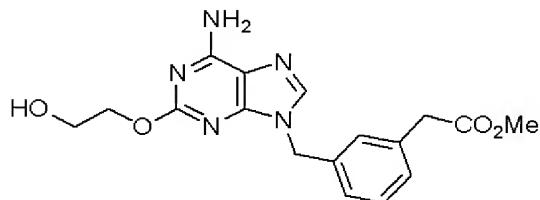


参考例2と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率94%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.43(2H, brs), 7.29(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, s), 7.09(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.34(2H, s), 4.51(1H, t, J = 5.1 Hz), 4.26(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s), 3.52(2H, q, J = 5.3 Hz), 1.81(2H, qui, J = 6.4 Hz).

[0223] 参考例6

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-アデニン(2-(2-Hydroxyethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成



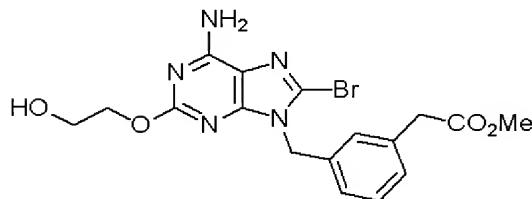
参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率94%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22(1H, s), 7.65(2H, s), 7.30(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.26(1H, s), 7.20(2H, m), 5.28(2H, s), 4.29(2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69(2H, t, J = 5.3 Hz)

), 3.66 (2H, s), 3.61 (3H, s).

[0224] 参考例7

8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-(2-hydroxyethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

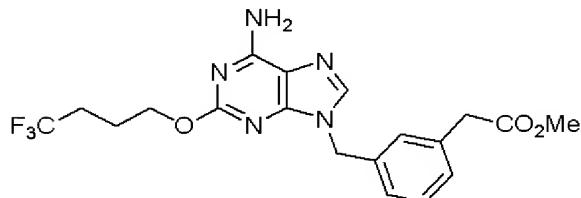


参考例2同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率63%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44 (2H, brs), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz), 5.23 (2H, s), 4.81 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.22 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.67 (4H, m), 3.58 (3H, s).

[0225] 参考例8

9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン(9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy) adenine)の合成

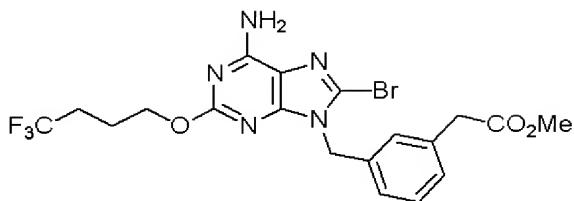


参考例4と同様の方法で黄色固体として標記化合物を得た。収率73%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04 (1H, s), 7.24 (6H, m), 5.24 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.37 (2H, m), 1.91 (2H, m).

[0226] 参考例9

8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン(8-Bromo-9-(3-ethoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy) adenine)の合成

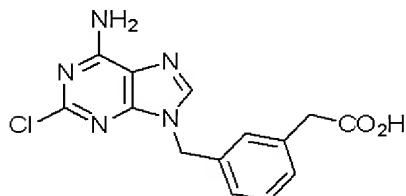


参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率94%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50 (2H, brs), 7.30 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.24 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.37 (2H, m), 1.91 (2H, m).

#### [0227] 参考例10

9—(3—カルボキシメチルベンジル)—2—クロロアデニン(9—(3—Carboxymethylbenzyl)—2—chroloadenine)の合成

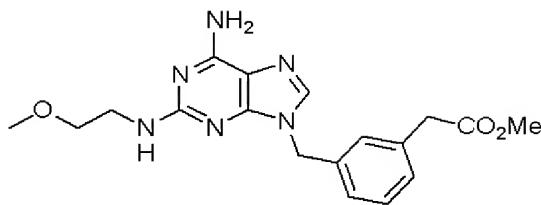


参考例1で得られた2—クロロ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—chloro—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 600 mg (1.81 mmol) を1N 水酸化ナトリウム水溶液(18 ml)とメタノール(8 ml)の混合溶媒に溶解させた後、室温で6 時間攪拌した。12N塩酸で中和し、溶媒を留去後、水を加え析出した固体を濾取し、560 mg (1.76 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率97%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (1H, s), 7.79 (2H, brs), 7.19 (4H, m), 5.31 (2H, s), 3.53 (2H, s).

#### [0228] 参考例11

9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)—2—[N—(2—メトキシエチル)アミノ]アデニン(9—(3—Methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—[N—(2—methoxyethyl) amino]adenine)の合成

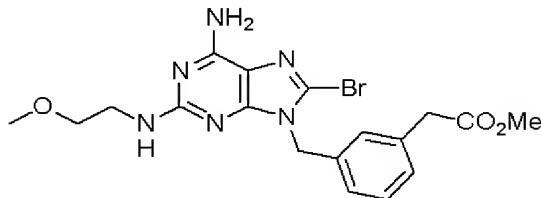


参考例10で得られた9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロアデニン(9-(3-carboxymethylbenzyl)-2-chloroadenine)0.100 g(0.32 mmol)を2-メトキシエチラミン(2-methoxyethylamine)3 ml(34.5 mmol)に加え、オートクレーブ中150°Cで4時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール1 mlと濃硫酸0.2 mlを加え、2時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  7.0g、溶出溶媒:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim50/1$ )で精製し、69 mg(0.19 mmol)の褐色油状物質として標記化合物を得た。収率59%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79(1H, s), 7.28(1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.22(1H, s), 7.28(2H, m), 6.69(2H, brs), 6.16(1H, brm), 5.16(2H, s), 3.64(2H, s), 3.52(4H, m), 3.23(3H, s).

#### [0229] 参考例12

8-ブロモ-9-(3-メトキカルボニルメチルベンジル)-2-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]アデニン(8-Bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[N-(2-methoxyethyl) amino]adenine)の合成

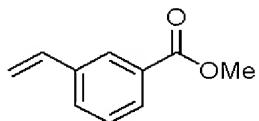


参考例2と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率88%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.29(1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.18(3H, m), 6.91(2H, brs), 6.36(1H, brm), 5.16(2H, s), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s), 3.41(4H, m), 3.23(3H, s).

#### [0230] 参考例13

メチル3-ビニル安息香酸(Methyl3-vinylbenzoate)の合成

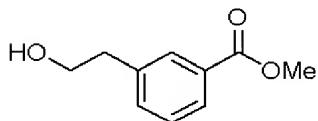


3-ビニル安息香酸(3-vinylbenzoic acid)3.0 g(20 mmol)をDMF 15 mlに溶解させ、ヨウ化メチル 3.7 ml(60 mmol)、炭酸カリウム 4.1 g(30 mmol)を加え、室温で2 時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認した後、水を加え、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出した。有機層を濃縮し、3.0 g(18.6 mmol)の無色液体として標記化合物を得た。収率92%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08(1H, s), 7.93(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.59(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.39(1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 6.75(1H, dd, J = 17.6, 10.9 Hz), 5.83(1H, d, J = 17.6 Hz), 5.32(1H, d, J = 10.9 Hz), 3.93(3H, s).

#### [0231] 参考例14

メチル3-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸(Methyl 3-(2-hydroxyethylbenzoate)の合成



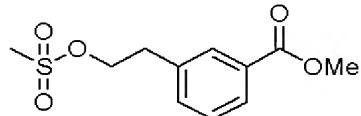
参考例13で得られたメチル 3-ビニル安息香酸(methyl 3-vinylbenzoate)3.0 g(18.6 mmol)に9-BBN(0.5 M THF溶液)50 ml(25 mmol)を滴下した。室温で15 時間攪拌した後、0°Cで水 14 mlと30%過酸化水素水 14 mlを加え、室温で2 時間攪拌した。2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.75 mlを加え、2 時間攪拌した後、0°Cで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 110 g、溶出溶媒: Hex/AcOEt=2/1)で精製し、2.8 g(15.4 mmol)の無色液体として標記化合物を得た。収率83%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92(1H, s), 7.91(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.46–7.37(2H, m), 3.93(3H, s), 3.90(2H, t, J = 6.5 Hz), 2.93(2H, t, J = 6.5 Hz), 1.50(1H, brs).

#### [0232] 参考例15

メチル3-(2-メタンスルホニロキシエチル)安息香酸(methyl 3-(2-

methanesulfonyloxyethyl) benzoate) の合成

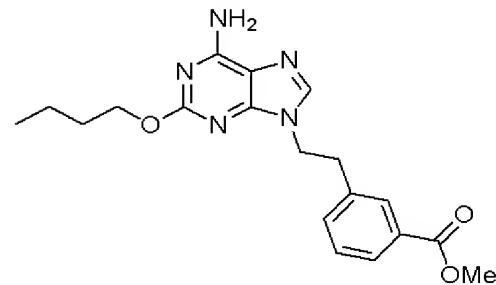


参考例14で得られたメチル 3-(2-ヒドロキシエチル) 安息香酸 (Methyl 3-(2-hydroxyethylbenzoate) 2.8 g (15.4 mmol) の THF 30 ml 溶液に、0°C で 塩化メタンスルホニル 1.4 ml (18.5 mmol)、トリエチルアミン 2.6 ml (18.5 mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、水を加え、酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  90 g、溶出溶媒: Hex/AcOEt=3/1) で精製し、3.4 g (13.1 mmol) の無色液体として標記化合物を得た。収率85%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96–7.94 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.45–7.41 (2H, m), 4.44 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 2.89 (3H, s).

[0233] 参考例16

2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)ethyl]adenine) の合成

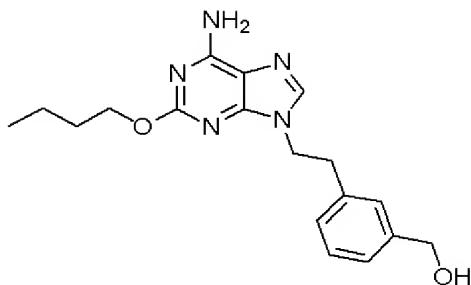


参考例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率81%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.33 (1H, dd,  $J$  = 7.7, 7.6 Hz), 7.28 (1H, s), 7.20 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 5.59 (2H, brs), 4.37 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 4.33 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.22 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.80 (2H, tt,  $J$  = 7.4 Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq,  $J$  = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0234] 参考例17

2-ブトキシ-9-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-hydroxymethylphenyl)ethyl]adenine) の合成

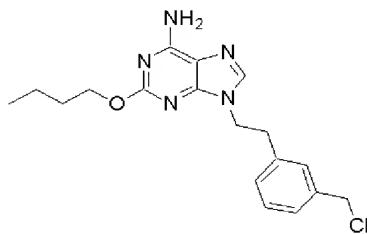


水素化リチウムアルミニウム 65 mg (1.71 mmol) を THF 10 ml に加え、氷浴下、参考例16で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)エチル]アデニン (2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)ethyl]adenine) 0.40 g (1.08 mmol) の THF 20 ml 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。氷浴下水0.07 ml、1N 水酸化ナトリウム水溶液0.3 ml、水0.3 mlの順に滴下した。反応液をセライト濾過、濾液を濃縮し、得られた粗結晶をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、0.25 g (0.74 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率68%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27–7.22 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.03–7.01 (1H, m), 5.56 (2H, brs), 4.64 (2H, s), 4.34 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.15 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.84–1.77 (2H, m), 1.53 (2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

#### [0235] 参考例18

2-ブトキシ-9-[2-(3-クロロメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-chloromethylphenyl)ethyl]adenine) の合成



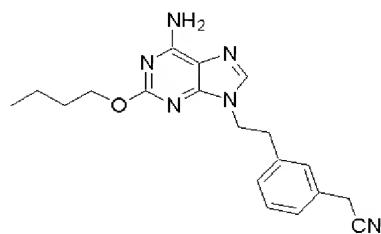
参考例17で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アデニン (2-butoxy-9-[2-(3-hydroxymethylphenyl)ethyl]adenine) 0.25 g (0.72 mmol) のクロロホルム 7.5 ml 溶液に、塩化チオニル 0.26 ml (3.6 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。放冷後、5% 重曹水で中和し、クロロホルム (30 ml × 3) で抽出した。有機層を濃縮し、0.25 g (0.70 mmol) の淡黄色液体として標記化合物を得た。収率68%。

率97%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.23 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.03–7.00 (1H, m), 5.76 (2H, brs), 4.53 (2H, s), 4.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.80 (2H, tt, J = 7.4 Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0236] 参考例19

2-ブトキシ-9-[2-(3-シアノメチルフェニル)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(3-cyanomethylphenyl)ethyl]adenine)の合成

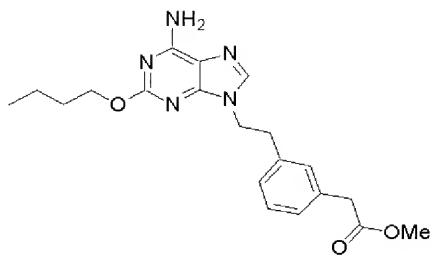


参考例18で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-クロロメチルフェニル)エチル]アデニン(2-butoxy-9-[2-(3-chloromethylphenyl)ethyl]adenine) 0.25 g (0.70 mmol) の DMF 7ml 溶液に、シアノ化ナトリウム 0.10 g (2.1 mmol) を加え、室温で6 時間攪拌した。1N 塩酸 1.4 mlを加え、中和した後、エバポレーターで濃縮し、DMFを留去した。次いで、クロロホルム (30 ml × 3) で抽出、濃縮後、得られた粗結晶をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、0.20 g (0.59 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率 84%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52–7.26 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.05–6.99 (2H, m), 5.50 (2H, brs), 4.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.84–1.76 (2H, m), 1.57–1.47 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0237] 参考例20

2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)ethyl]adenine)の合成

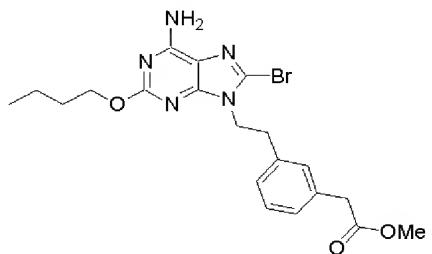


参考例19で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-シアノメチルフェニル)エチル]アデニン(2-butoxy-9-[2-(3-cyanomethylphenyl)ethyl]adenine)0.20 g (0.57 mmol)にメタノール 6 mlと 5N 水酸化ナトリウム水溶液 6 mlを加え、3 時間加熱還流した。0°Cで濃塩酸を加え中和し、析出した白色固体を濾取し、水で洗浄後、12 時間真空乾燥した。次いで、メタノール 6 ml、濃硫酸 0.2 mlを加え、1 時間加熱還流した後、5%重曹水で中和した。析出した固体を濾取し、水で洗浄することにより、0.18 g (0.46 mmol)の白色固体として、標記化合物を得た。収率81%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29(1H, s), 7.24(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.15(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03(1H, s), 6.97(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.79(2H, brs), 4.34(2H, t, J = 6.7 Hz), 4.34(2H, t, J = 6.7 Hz), 3.69(3H, s), 3.58(2H, s), 3.14(2H, t, J = 7.0 Hz), 1.80(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.7 Hz), 1.52(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.99(3H, t, J = 7.4 Hz).

#### [0238] 参考例21

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)ethyl]adenine)の合成



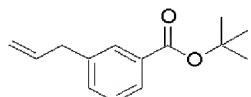
参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25(1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz), 7.15(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.07(1H, s), 7.05(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.57(2H, brs), 4.33(2H, t, J = 7.5 Hz), 4.31(2H,

*t*, *J* = 6.6 Hz), 3.70 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.10 (2H, *t*, *J* = 7.5 Hz), 1.79 (2H, *tt*, *J* = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H,  *tq*, *J* = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, *t*, *J* = 7.4 Hz).

[0239] 参考例22

tert-ブチル3-アリル安息香酸(tert-Butyl 3-allylbenzoate)の合成

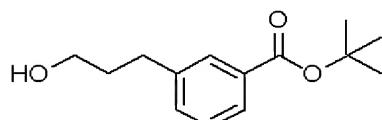


THF 16 mlに臭化イソプロピルマグネシウム (0.76M THF溶液, 26 ml, 20 mmol) を加え、0°Cでブチルリチウム (1.59M ヘキサン溶液, 25 ml, 40 mmol) を滴下し、15分攪拌した後、-78°Cに冷却し、さらに20分攪拌した。次いで、tert-ブチル 3-ブロモ安息香酸(tert-Butyl 3-bromobenzoate) 2.0 g (8.0 mmol) のTHF溶液 (16 ml) を滴下し、-78°Cで30分攪拌した後、臭化アリル 2.8 ml (32 mmol) とシアノ化銅 (1M THF溶液、2.4 ml, 2.4 mmol) を加え、さらに1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、ヘキサン (30 ml×3) で抽出、有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  60 g、溶出溶媒:Hex/AcOEt=300/1) で精製し、1.0 g (4.6 mmol) の無色液体として標記化合物を得た。収率58%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84–7.82 (2H, m), 7.36–7.26 (2H, m), 6.00–5.92 (1H, m), 5.12–5.06 (2H, m), 3.43 (2H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.60 (9H, s).

[0240] 参考例23

tert-ブチル3-(3-ヒドロキシプロピル)安息香酸(tert-Butyl 3-(3-hydroxypropyl)benzoate)の合成

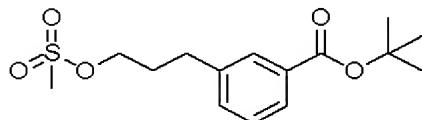


参考例14と同様の方法で標記化合物を得た。収率60%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83–7.78 (2H, m), 7.38–7.31 (2H, m), 3.68 (2H, *t*, *J* = 6.4 Hz), 2.76 (2H, *t*, *J* = 7.6 Hz), 1.91 (2H, *tt*, *J* = 7.6 Hz, 6.4 Hz), 1.60 (9H, s), 1.30 (1H, brs).

[0241] 参考例24

tert—ブチル 3—(3—メタンスルホニロキシプロピル)安息香酸(tert—Butyl 3—(3—methanesulfonyloxypropyl) benzoate)の合成

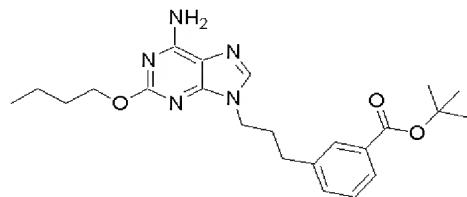


参考例15と同様の方法で標記化合物を得た。収率100%。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86—7.82(1H, m), 7.82(1H, s), 7.37—7.35(2H, m), 4.23(2H, t,  $J$  = 6.3 Hz), 3.01(3H, s), 2.80(2H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 2.10(2H, tt,  $J$  = 7.6 Hz, 6.3 Hz), 1.60(9H, s).

[0242] 参考例25

2—ブトキシ—9—[3—(3—tert—ブトキカルボニルフェニル)プロピル]アデニン(2—Butoxy—9—[3—(3—tert—butoxycarbonylphenyl) propyl]adenine)の合成

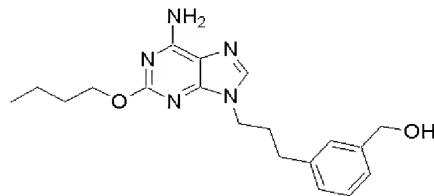


参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率72%。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85—7.82(1H, m), 7.80(1H, s), 7.59(1H, s), 7.34—7.32(2H, m), 5.51(2H, brs), 4.31(2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 4.13(2H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 2.71(2H, t,  $J$  = 7.7 Hz), 2.26(2H, tt,  $J$  = 7.7 Hz, 7.1 Hz), 1.79(2H, tt,  $J$  = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.60(9H, s), 1.52(2H, tq,  $J$  = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97(3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0243] 参考例26

2—ブトキシ—9—[3—(3—ヒドロキシメチルフェニル)プロピル]アデニン(2—Butoxy—9—[3—(3—hydroxymethylphenyl) propyl]adenine)の合成

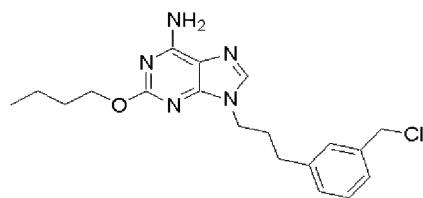


参考例17と同様の方法で標記化合物を得た。収率97%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53(1H, s), 7.25(1H, dd, J = 7.7, 7.5 Hz), 7.17(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14(1H, s), 7.06(1H, d, J = 7.5 Hz), 5.62(2H, brs), 4.66(2H, s), 4.31(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.11(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.66(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.56(1H, brs), 2.24(2H, tt, J = 7.5 Hz, 7.0 Hz), 1.79(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.50(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0244] 参考例27

cブトキシ-9-[3-(3-クロロメチルフェニル)プロピル]アデニン(2-Butoxy-9-[3-(3-chloromethylphenyl)propyl]adenine)の合成

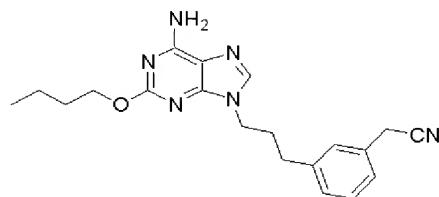


参考例18と同様の方法で化合物を得た。収率100%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59(1H, s), 7.28(1H, dd, J = 7.7, 7.4 Hz), 7.23(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.19(1H, s), 7.13(1H, d, J = 7.4 Hz), 5.65(2H, brs), 4.56(2H, s), 4.32(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.67(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.25(2H, tt, J = 7.6 Hz, 7.0 Hz), 1.79(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0245] 参考例28

2-ブトキシ-9-[3-(3-シアノメチルフェニル)プロピル]アデニン(2-Butoxy-9-[3-(3-cyanomethylphenyl)propyl]adenine)の合成



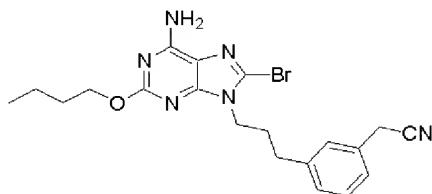
参考例19と同様の方法で標記化合物を得た。収率85%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59(1H, s), 7.29(1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.17–7.11(3H, m), 5.90(2H, brs), 4.32(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13(2H, t, J = 7.0 Hz), 3.72(2H, s), 2.67(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.22(2H, tt, J = 7.6 Hz, 7.0 Hz), 1.78(2H, tt, J = 7.6 Hz,

6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0246] 参考例29

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[3-(3-シアノメチルフェニル)プロピル]アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(3-cyanomethylphenyl)propyl]adenine)の合成

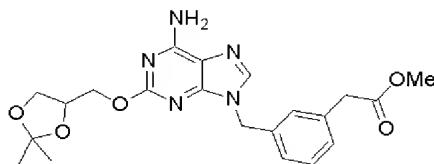


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率85%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29–7.25 (1H, m), 7.15–7.13 (3H, m), 5.41 (2H, brs), 4.30 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.71 (2H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.19 (2H, tt, J = 7.7 Hz, 7.2 Hz), 1.78 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0247] 参考例30

2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメタキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



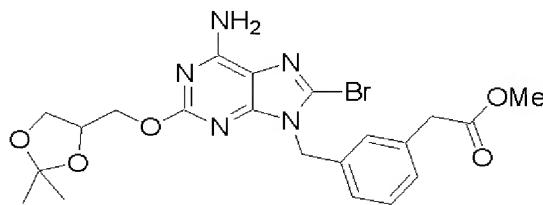
ナトリウム 0.69 g (30 mmol) を 2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール (2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-methanol) 30 ml に溶解させた後、参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 1.0 g (3.0 mmol) を加え、120°Cで2 時間攪拌した。0°Cで濃塩酸を加え、中和した後、溶媒を留去した。次いで、メタノール 30 ml、濃硫酸 2 ml を加え4 時間加熱還流後、5%重曹水で中和し、溶媒を留去した。残渣にアセトン 100 ml と p-トルエンスルホン酸 100 mg を加え、室温で48 時間攪拌した。5%重曹水で中和後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 80 g,

溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1)で精製し、0.80 g(1.87 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61(1H, s), 7.32–7.16(4H, m), 6.06(2H, brs), 5.26(2H, s), 4.52–4.47(2H, m), 4.31–4.26(1H, m), 4.16(1H, dd, J = 8.0, 6.6 Hz), 3.97–3.93(1H, m), 3.68(3H, s), 3.61(2H, s), 1.50(3H, s), 1.37(3H, s).

[0248] 参考例31

8–ブロモ–2–(2,2–ジメチル–[1,3]ジオキソラン–4–イルメトキシ)–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8–Bromo–2–(2,2–dimethyl–[1,3]dioxolan–4–ylmethoxy)–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

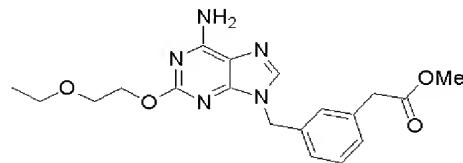


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率82%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30–7.20(4H, m), 6.30(2H, brs), 5.28(2H, s), 4.51–4.28(2H, m), 4.30(1H, dd, J = 10.5, 6.4 Hz), 4.15(1H, dd, J = 8.5, 6.4 Hz), 3.95(1H, dd, J = 8.4, 5.4 Hz), 3.68(3H, s), 3.60(2H, s), 1.48(3H, s), 1.39(3H, s).

[0249] 参考例32

2–(2–エトキシエトキシ)–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2–(2–Ethoxyethoxy)–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

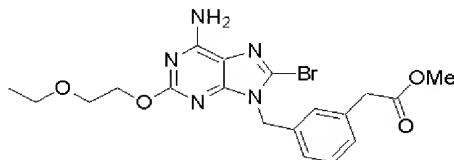


参考例4と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率83%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62(1H, s), 7.30(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24–7.16(3H, m), 6.19(2H, brs), 5.26(2H, s), 4.49(2H, t, J = 5.1 Hz), 3.80(2H, t, J = 5.1 Hz), 3.68(3H, s), 3.60(2H, s), 3.59(2H, q, J = 7.0 Hz), 1.23(3H, t, J = 7.0 Hz).

[0250] 参考例33

8—ブロモ—2—(2—エトキシエトキシ)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—Bromo—2—(2—ethoxyethoxy)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

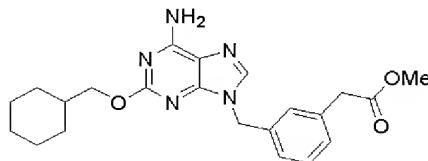


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率90%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29—7.25 (2H, m), 7.22—7.20 (2H, m), 6.31 (2H, brs), 5.28 (2H, s), 4.48 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.79 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.59 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### [0251] 参考例34

2—シクロヘキシルメトキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—Cyclohexylmethoxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

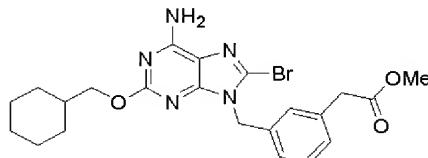


参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率39%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.92 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 1.90—1.67 (6H, m), 1.30—1.23 (3H, m), 1.11—1.05 (2H, m).

#### [0252] 参考例35

8—ブロモ—2—シクロヘキシルメトキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—Bromo—2—cyclohexylmethoxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

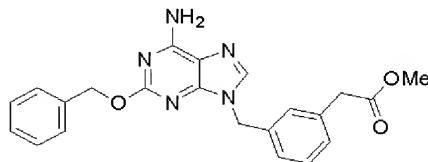


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率90%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.27 (2H, m), 7.24–7.21 (2H, m), 5.86 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 4.15 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 1.90–1.67 (6H, m), 1.30–1.23 (3H, m), 1.11–1.04 (2H, m).

[0253] 参考例36

2–ベンジルオキシ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2–Benzylxy–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

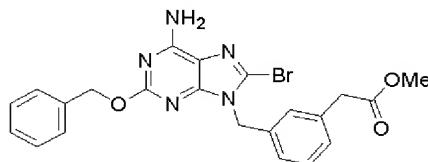


参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率72%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (1H, s), 7.49–7.46 (2H, m), 7.35–7.16 (7H, m), 5.98 (2H, brs), 5.43 (2H, s), 5.26 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s).

[0254] 参考例37

2–ベンジルオキシ–8–ブロモ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2–Benzylxy–8–bromo–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

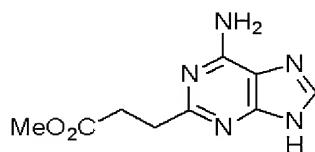


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率89%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47–7.45 (2H, m), 7.36–7.17 (7H, m), 5.91 (2H, brs), 5.42 (2H, s), 5.28 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.58 (2H, s).

[0255] 参考例38

2–(2–メトキシカルボニルエチル)アデニン (2–(2–methoxycarbonylethyl) adenine) の合成



9—ベンジル—2—(2—メトキシカルボニルエチル)アデニン(9—benzyl—2—(2—methoxycarbonylethyl) adenine) 0.29 g (0.93 mmol)、20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C 0.32 gをインプロパノール 8 ml、ギ酸 8 mlの混合溶媒に加え、2 atmの水素雰囲気下70°Cで40時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮することで0.23 g (0.86 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO—d<sub>6</sub>) δ 12.70 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 7.00 (2H, brs), 3.58 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.1 Hz).

#### [0256] 参考例39

2—(2—メトキシカルボニルエチル)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—(2—Methoxycarbonylethyl)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

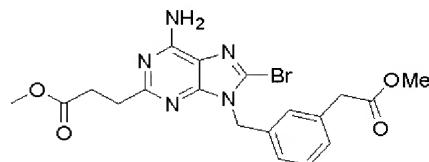


参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率77%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.24—7.22 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.94 (2H, brs), 5.30 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.18 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.2 Hz).

#### [0257] 参考例40

8—ブロモ—2—(2—メトキシカルボニルエチル)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—Bromo—2—(2—methoxycarbonylethyl)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



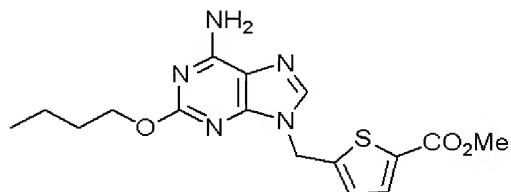
参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率85%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30—7.26 (2H, m), 7.23—7.21 (2H, m), 6.19 (2H, brs), 5.32 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.18 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.87 (2H,

*t, J = 7.1 Hz).*

[0258] 参考例41

2-ブトキシ-9-{(5-メトキカルボニル-2-チエニル)メチル}アデニン(2-Butoxy-9-{(5-methoxycarbonyl-2-thienyl)methyl}adenine)の合成

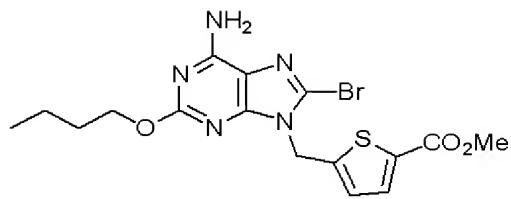


2-ヒドロキシメチル-5-メトキカルボニルチオフェン(2-hydroxymethyl-5-methoxycarbonylthiophene)592 mg (3.44 mmol)、トリエチルアミン(Et<sub>3</sub>N) 0.70 g (6.92 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP) 84 mg (0.69 mmol)のクロロホルム34 ml溶液に、氷浴下トシリクロライド(TsCl) 1.31 g (6.87 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけジクロロメタンで抽出し、有機層を0.5 N塩酸、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.13 gの黄色油状物質としてトシリ体を得た。2-ブトキシアデニン(2-butoxyadenine)0.58 g (2.84 mmol)、炭酸カリウム 238 mg (1.72 mmol)をDMF 40 mlに加え、60°Cで1時間攪拌した。放冷後、得られたトシリ体を加え室温で26時間攪拌した後、炭酸カリウム 238 mg (1.72 mmol)を70°Cで4時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 40g、溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1)で精製し、0.73 g (2.01 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率71%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.25 (2H, brs), 7.19 (1H, d, J = 3.7 Hz), 5.50 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.77 (3H, s), 1.66 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.39 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0259] 参考例42

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-{(5-メトキカルボニル-2-チエニル)メチル}アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-{(5-methoxycarbonyl-2-thienyl)methyl}adenine)の合成

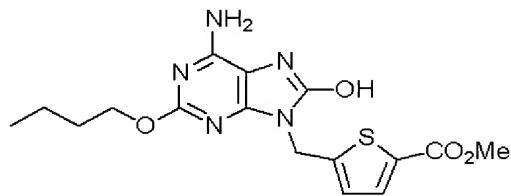


参考例2と同様の方法で黄白色固体として標記化合物を得た。収率90%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.67(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.46(2H, brs), 7.19(1H, d, J = 3.8 Hz), 5.46(2H, s), 4.23(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.77(3H, s), 1.67(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.40(2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.92(3H, t, J = 7.5 Hz).

[0260] 参考例43

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(5-メトキシカルボニル-2-チエニル)メチル}アデニン  
(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(5-methoxycarbonyl-2-thienyl)methyl}adenine)の合成

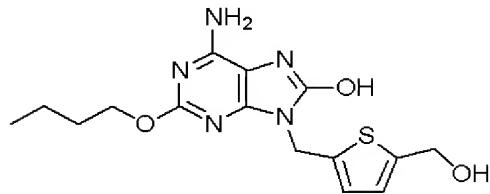


実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。2工程収率98%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.11(1H, brs), 7.65(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.14(1H, d, J = 3.8 Hz), 6.53(2H, brs), 5.06(2H, s), 4.16(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78(3H, s), 1.63(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.37(2H, 6, J = 7.3 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0261] 参考例44

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(5-ヒドロキシメチル-2-チエニル)メチル}アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(5-hydroxymethyl-2-thienyl)methyl}adenine)の合成



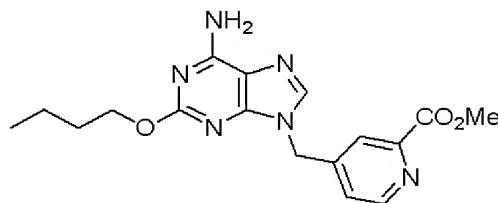
参考例17と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率95%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98(1H, brs), 6.89(1H, d, J = 3.5 Hz), 6.78(1H, d, J =

3.4 Hz), 6.47 (2H, brs), 5.38 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.94 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.65 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0262] 参考例45

2-ブトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl) methyl}adenine)の合成

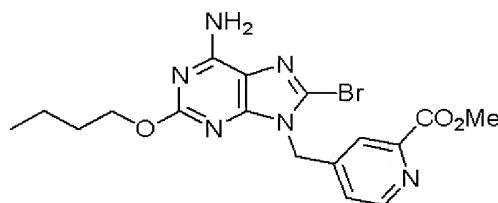


参考例1と同様の方法での褐色油状物質として標記化合物を得た。収率80%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.65 (1H, dd, J = 0.4, 4.9 Hz), 8.09 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.5, 4.9 Hz), 7.27 (2H, brs), 5.41 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.85 (3H, s), 1.60 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0263] 参考例46

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル}アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl) methyl}adenine)の合成

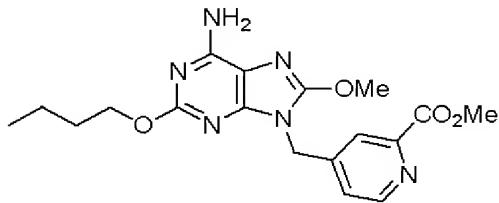


参考例2と同様の方法で淡黄色油状物質として標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (1H, dd, J = 0.4, 5.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.49 (2H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 1.7, 5.0 Hz), 5.40 (2H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.86 (3H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0264] 参考例47

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl)methyl}adenine)の合成

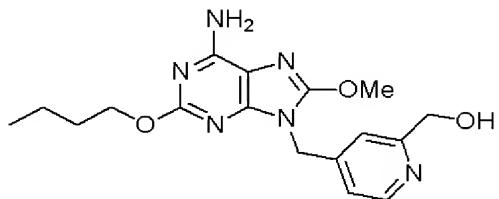


参考例46で得られた 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル}アデニン(8-bromo-2-butoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl)methyl}adenine) 0.75 g (1.73 mmol)と水酸化ナトリウム 0.99 g (24.75 mmol)を水6 mlとメタノール 6 mlの混合溶媒に懸濁させた後、6 時間還流攪拌した。12N塩酸で中和後、メタノールを留去し、析出した固体を濾取した。得られた固体をTHF 100mlとメタノール 10 mlとの混合溶媒に溶解し、常法に従って調整したジアゾメタンエーテル溶液を加えて室温で2 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  50 g、溶出溶媒: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=200/0\sim30/1$ )で精製し、393 mg (1.01 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率61%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66(1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 7.88(1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.40(1H, dd,  $J = 1.6, 5.0$  Hz), 6.93(2H, brs), 5.19(2H, s), 4.14(2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.03(3H, s), 3.86(3H, s), 1.60(2H, 5,  $J = 7.8$  Hz), 1.35(2H, 6,  $J = 7.4$  Hz), 0.88(3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0265] 参考例48

2-ブトキシ-9-{(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)メチル}-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-{(3-hydroxymethyl-4-pyridyl)methyl}-8-methoxyadenine)の合成



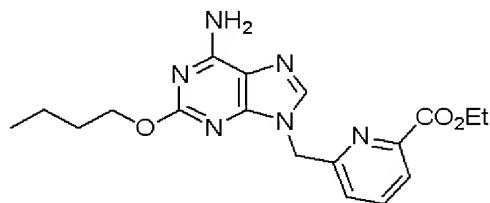
参考例17と同様の方法での無色油状物質として標記化合物を得た。収率78%。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42(1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 7.25(1H, s), 7.02(1H, d,  $J = 3.8$

Hz), 6.91 (2H, brs), 5.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.09 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.59 (3H, s), 1.61 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0266] 参考例49

2-ブトキシ-9-{(6-エトキシカルボニル-2-ピリジル)メチル}アデニン(2-Butoxy-9-{(6-ethoxycarbonyl-2-pyridyl) methyl}adenine)の合成

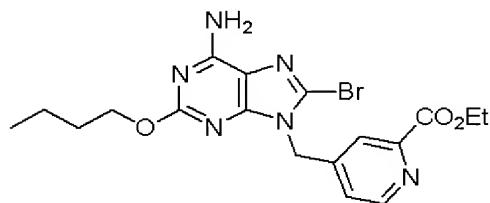


参考例1と同様の方法で無色油状物質として標記化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (1H, s), 7.94 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.26 (2H, brs), 5.45 (2H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.57 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35 (5H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0267] 参考例50

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-{(6-エトキシカルボニル-2-ピリジル)メチル}アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-{(6-ethoxycarbonyl-2-pyridyl) methyl}adenine)の合成

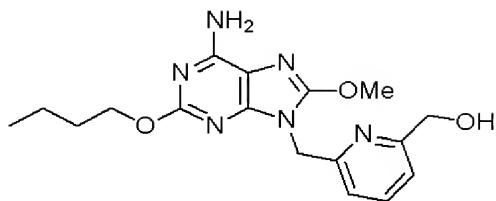


参考例2と同様の方法で黄赤色固体として標記化合物を得た。収率87%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (2H, m), 7.47 (2H, brs), 7.25 (1H, m), 5.42 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.58 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.32 (5H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0268] 参考例51

2-ブトキシ-9-{(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-{(6-hydroxymethyl-2-pyridyl) methyl}-8-methoxyadenine)の合成

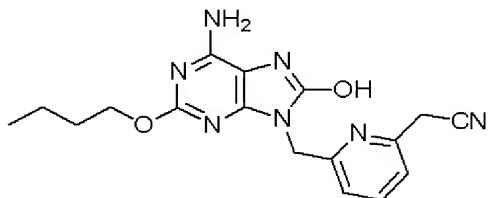


参考例50で得られた8-ブロモ-2-ブトキシ-9-{(6-エトキシカルボニル-2-ピリジル)メチル}アデニン(8-bromo-2-butoxy-9-{(6-ethoxycarbonyl-2-pyridyl)methyl}adenine)を用い、参考例46、参考例17の順に同様の方法で合成を行い、淡黄色油状物質として標記化合物を得た。収率35%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.73(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.91(3H, m), 5.40(1H, t, J = 5.8 Hz), 5.10(2H, s), 4.50(2H, d, J = 5.8 Hz), 4.11(2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01(3H, s), 1.59(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.35(2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.88(3H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0269] 参考例52

2-ブトキシ-9-{(6-シアノメチル-2-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン(2-Butoxy-9-{(6-cyanomethyl-2-pyridyl)methyl}-8-hydroxyadenine)の合成



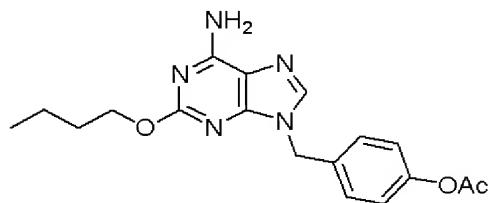
参考例51で得られた2-ブトキシ-9-{(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-メトキシアデニン(2-Butoxy-9-{(6-hydroxymethyl-2-pyridyl)methyl}-8-methoxyadenine) (0.67 mmol)に塩化チオニル5 mlを加え1時間還流攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をDMF14 mlに溶解し、シアノ化ナトリウム164 mg (3.35 mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に水を加え、1N塩酸で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 30g、溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1~30/1)で精製し、133 mg (0.38 mmol)の黄赤色固体として標記化合物を得た。収率57%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00(1H, s), 7.78(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32(1H, d, J = 7.7

Hz), 7.06(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.48(2H, s), 4.96(2H, s), 4.17(2H, s), 4.07(2H, t, J = 6.6 Hz), 1.57(2H, 5, J = 7.8 Hz), 1.32(2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.87(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0270] 参考例53

9-(4-アセトキシベンジル)-2-ブトキシアデニン(9-(4-Acetoxybenzyl)-2-butoxyadenine)の合成

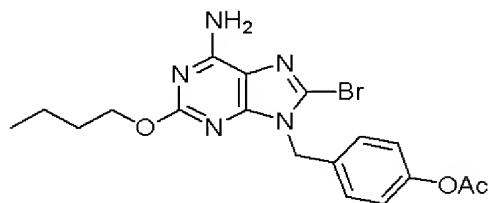


参考例1と同様の方法で淡黄色固体として標記化合物を得た。収率56%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04(1H, s), 7.34(2H, m), 7.20(2H, brs), 7.09(2H, m), 5.25(2H, s), 4.20(2H, t, J = 6.6 Hz), 1.65(2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.39(2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0271] 参考例54

9-(4-アセトキシベンジル)-8-ブロモ-2-ブトキシアデニン(9-(4-Acetoxybenzyl)-8-bromo-2-butoxyadenine)の合成

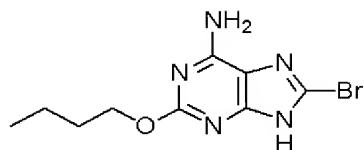


参考例2と同様の方法で黄赤色固体として標記化合物を得た。収率90%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.39(2H, brs), 7.28(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19(2H, m), 5.25(2H, s), 4.21(2H, t, J = 6.6 Hz), 1.65(2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.39(2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.2 Hz).

[0272] 参考例55

8-ブロモ-2-ブトキシアデニン(8-Bromo-2-butoxyadenine)の合成

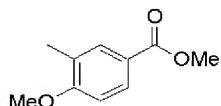


参考例54で得られた9-(4-アセトキシベンジル)-8-ブロモ-2-ブトキシアデニン(9-(4-acetoxybenzyl)-8-bromo-2-butoxyadenine) 1.04 g (2.39 mmol) を1N水酸化ナトリウム水溶液 10 mlとメタノール10 mlの混合溶媒に溶解させた後、4 時間還流攪拌した。12N塩酸で中和後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  100g、溶出溶媒:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=300/1\sim50/1$ ) で精製し、0.56 g (1.94 mmol) の淡赤色固体として標記化合物を得た。収率81%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.32 (1H, brs), 7.23 (2H, brs), 5.45 (2H, s), 4.15 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

#### [0273] 参考例56

メチル 3-メチル-4-メトキシ安息香酸 (Methyl 3-methyl-4-methoxybenzoate) の合成

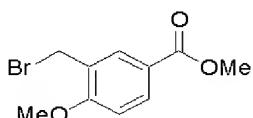


3-メチル-4-メトキシ安息香酸 (3-methyl-4-methoxybenzoate) 2.9 g (17.5 mmol) のメタノール 50 ml 溶液に、濃硫酸 1.5 ml を加え、4 時間加熱還流した。0°Cで5%重曹水を加え中和し、析出した固体を濾取し、3.0 g (16.5 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率95%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.83 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.34 (3H, s).

#### [0274] 参考例57

メチル 3-ブロモメチル-4-メトキシ安息香酸 (Methyl 3-bromomethyl-4-methoxybenzoate) の合成



参考例56で得られた メチル 3-メチル-4-メトキシ安息香酸(methyl 3-methyl-4-methoxybenzoate) 3.0 g(16.5 mmol)の四塩化炭素 100 ml溶液に N-ブロモコハク酸イミド 2.9 g(16.5 mmol)、過酸化ベンゾイル 0.10 g を加え、6 時間加熱還流した。0 °Cに冷却した後、沈殿物を濾別し、濾液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 1 ml 加え15分攪拌した。減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルム(50 ml×3)で抽出した。有機層を濃縮後、析出した固体を濾取し、3.0 g(11.7 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04–7.99(2H, m), 6.91(1H, d, J = 8.6 Hz), 4.55(2H, s), 3.97(3H, s), 3.89(3H, s).

[0275] 参考例58

2-ブトキシ-9-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニル)ベンジルアデニン(2-Butoxy-9-(2-methoxy-5-methoxycarbonyl)benzyladenine)の合成

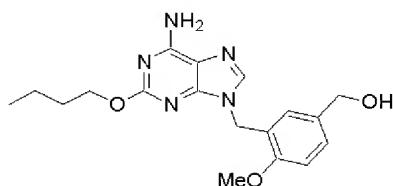


参考例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率57%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09(1H, s), 8.02(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67(1H, s), 6.92(1H, d, J = 8.7 Hz), 5.49(2H, brs), 5.27(2H, s), 4.36(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93(3H, s), 3.87(3H, s), 1.79(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.5 Hz), 1.53(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0276] 参考例59

2-ブトキシ-9-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン(2-Butoxy-9-(5-hydroxymethyl-2-methoxy)benzyladenine)の合成



参考例17と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88(1H, s), 7.22–7.18(3H, m), 6.99–7.94(2H, m), 5.17(2H, s), 5.05(1H, brs), 4.33(2H, s), 4.19(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83(3H, s), 1.64(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.40(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0277] 参考例60

2-ブトキシ-9-(5-クロロメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン(2-Butoxy-9-(5-chloromethyl-2-methoxy)benzyladenine)の合成

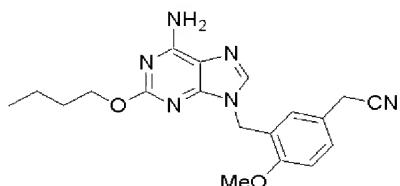


参考例18と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率82%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69(1H, s), 7.36(1H, s), 7.32(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87(1H, d, J = 8.4 Hz), 5.53(2H, brs), 5.25(2H, s), 4.51(2H, s), 4.36(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.88(3H, s), 1.80(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.98(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0278] 参考例61

2-ブトキシ-9-(5-シアノメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン(2-Butoxy-9-(5-cyanomethyl-2-methoxy)benzyladenine)の合成

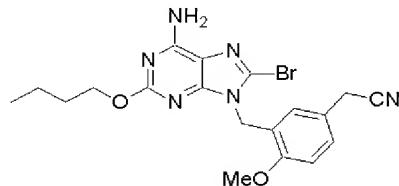


参考例19と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率94%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68(1H, s), 7.29–7.22(2H, m), 6.89(1H, d, J = 8.5 Hz), 5.50(2H, brs), 5.25(2H, s), 4.35(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.89(3H, s), 3.64(2H, s), 1.81(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.53(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.98(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0279] 参考例62

8—ブロモ—2—ブトキシ—9—(5—シアノメチル—2—メトキシ)ベンジルアデニン(8—Bromo—2—butoxy—9—(5—cyanomethyl—2—methoxy)benzyladenine)の合成

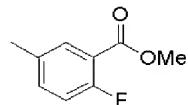


参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率85%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.41(2H, brs), 7.26(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.67(1H, s), 5.18(2H, s), 4.15(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.87(3H, s), 3.86(2H, s), 1.62(2H, tt, J = 7.4 Hz, 6.5 Hz), 1.37(2H, tq, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz), 0.88(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0280] 参考例63

メチル 2—フルオロ—5—メチル安息香酸(Methyl 2-fluoro—5—methylbenzoate)の合成

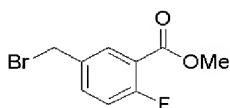


参考例56と同様の方法で無色液体として標記化合物を得た。収率98%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72(1H, dd, J = 6.9, 2.2 Hz), 7.30(1H, m), 7.02(1H, dd, J = 10.6, 8.4 Hz), 3.93(3H, s), 2.35(3H, s).

[0281] 参考例64

メチル 5—ブロモメチル—2—フルオロ安息香酸(Methyl 5-bromomethyl 2-fluorobenzoate)の合成

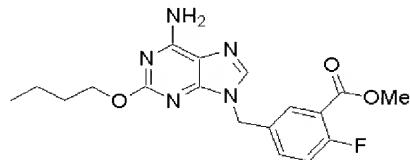


参考例57と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率66%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97(1H, dd, J = 6.7, 2.5 Hz), 7.56(1H, m), 7.13(1H, dd, J = 10.3, 8.5 Hz), 4.48(2H, s), 3.94(3H, s).

[0282] 参考例65

2-ブトキシ-9-(4-フルオロ-3-メトキシカルボニルベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(4-fluoro-3-methoxycarbonylbenzyl) adenine)の合成

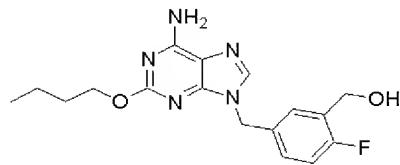


参考例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率55%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95(1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.61(1H, s), 7.48(1H, m), 7.12(1H, dd, J = 10.3, 8.6 Hz), 5.55(2H, brs), 5.27(2H, s), 4.33(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93(3H, s), 1.78(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0283] 参考例66

2-ブトキシ-9-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(4-fluoro-3-hydroxymethylbenzyl) adenine)の合成

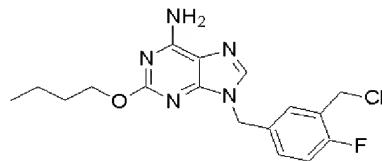


参考例17と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率97%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03(1H, s), 7.47(1H, dd, J = 7.1, 2.2 Hz), 7.28(1H, m), 7.11(1H, dd, J = 10.2, 8.6 Hz), 5.23(2H, s), 4.49(2H, s), 4.21(2H, t, J = 6.6 Hz), 1.65(2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.38(2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0284] 参考例67

2-ブトキシ-9-(3-クロロメチル-4-フルオロベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(3-chloromethyl-4-fluorobenzyl) adenine)の合成

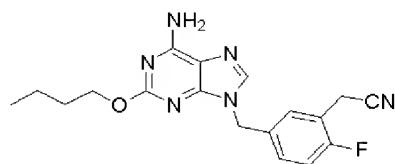


参考例18と同様の方法で淡黄色固体として標記化合物を得た。収率95%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61(1H, s), 7.40(1H, dd, J = 6.9, 2.2 Hz), 7.25(1H, m), 7.05  
(1H, dd, J = 9.0, 8.8 Hz), 5.84(2H, brs), 5.25(2H, s), 4.59(2H, s), 4.33(2H, t, J  
= 6.6 Hz), 1.78(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.50(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz),  
0.97(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0285] 参考例68

2-ブトキシ-9-(3-シアノメチル-4-フルオロベンジル)アデニン(2-Butoxy-9-(3-cyanomethyl-4-fluorobenzyl)adenine)の合成

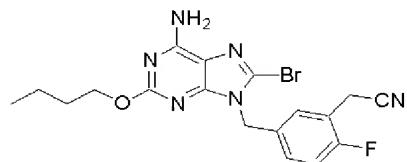


参考例19と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61(1H, s), 7.44(1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 7.29(1H, m), 7.08  
(1H, dd, J = 9.0, 8.8 Hz), 5.54(2H, brs), 5.26(2H, s), 4.34(2H, t, J = 6.6 Hz),  
3.75(2H, s), 1.79(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz),  
0.97(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0286] 参考例69

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(3-シアノメチル-4-フルオロベンジル)アデニン(8-Bromo-2-butoxy-9-(3-cyanomethyl-4-fluorobenzyl)adenine)の合成

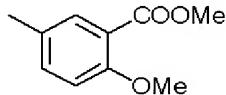


参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率77%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53(1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 7.34(1H, m), 7.06(1H, dd, J =  
9.0, 8.8 Hz), 6.01(2H, brs), 5.28(2H, s), 4.34(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75(2H, s),  
1.77(2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51(2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97(3H, t, J =  
7.4 Hz).

[0287] 参考例70

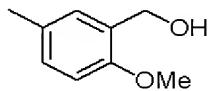
メチル 2-メトキシ-5-メチルベンゾエート(Methyl 2-methoxy-5-methylbenzoate)の合成



参考例13と同様の方法で標記化合物を得た。収率88%。

[0288] 参考例71

2-メトキシ-5-メチルベンジルアルコール(2-Methoxy-5-methylbenzyl alcohol)の合成

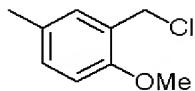


参考例17と同様の方法で標記化合物を得た。収率82%。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06(1H, s), 7.04(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.76(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.63(2H, s), 3.81(3H, s), 2.26(3H, s).

[0289] 参考例72

2-メトキシ-5-メチルベンジルクロライド(2-Methoxy-5-methylbenzyl chloride)の合成

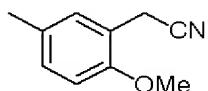


参考例18と同様の方法で標記化合物を得た。収率100%。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14(1H, s), 7.08(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.76(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 4.61(2H, s), 3.831(3H, s), 2.26(3H, s).

[0290] 参考例73

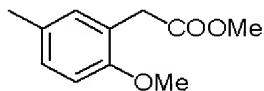
2-メトキシ-5-メチルフェニルアセトニトリル(2-Methoxy-5-methylphenylacetonitrile)の合成



参考例19と同様の方法で標記化合物を得た。収率73%。

[0291] 参考例74

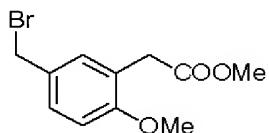
メチル2-メトキシ-5-メチルフェニルアセテート(Methyl 2-methoxy-5-methylphenylacetate)の合成



参考例20と同様の方法で標記化合物を得た。収率73%。

[0292] 参考例75

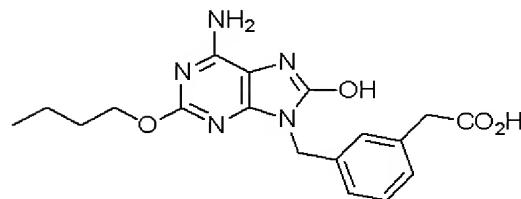
メチル3-ブロモメチル-6-メトキシフェニルアセテート(Methyl 3-bromomethyl-6-methoxyphenylacetate)の合成



参考例57と同様の方法で標記化合物を得た。収率70%。

[0293] 参考例76

2-ブロキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)アデニン(2-Butoxy-8-hydroxy-9-(3-carboxymethylbenzyl)adenine)の合成

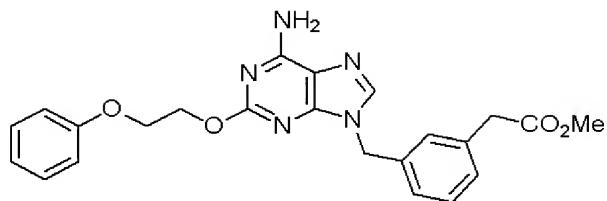


参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)を用い、参考例4、参考例2、参考例3、比較例1の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.31(1H, brs), 10.03(1H, brs), 7.22(4H, m), 6.47(2H, brs), 4.83(2H, s), 4.14(2H, t, J = 6.8 Hz), 3.50(2H, s), 1.60(2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.38(2H, 6, J = 7.6 Hz), 0.90(3H, t, J = 7.0 Hz).

[0294] 参考例77

9-(3-メトキカルボニルメチルベンジル)-2-(2-フェニルオキシエトキシ)アデニン(9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-phenyloxyethoxy)adenine)の合成

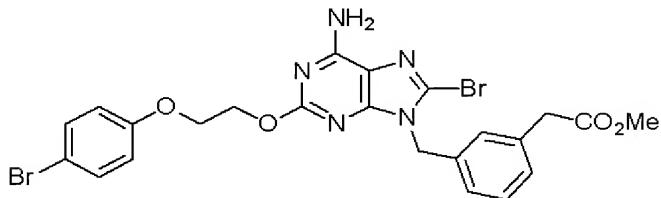


参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率79%。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07(1H, s), 7.32–7.25(6H, m), 7.22(2H, t,  $J$  = 7.2Hz), 6.97–6.94(3H, m), 5.26(2H, s), 4.54(2H, t,  $J$  = 4.6Hz), 4.27(2H, t,  $J$  = 4.6Hz), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0295] 参考例78

8-ブロモ-2-[2-(4-ブロモフェニルオキシ)エトキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-[2-(4-bromophenoxy) ethoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



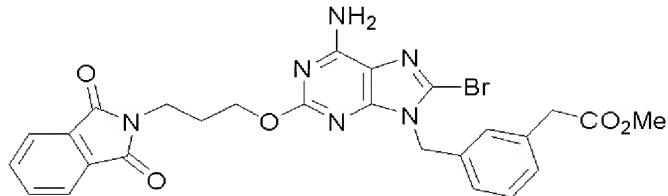
参考例77で得られた9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-フェニルオキシエトキシ)アデニン(9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-phenyloxyethoxy) adenine)を用い、参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率94%。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50(2H, brs), 7.47–7.42(2H, m), 7.30(1H, t,  $J$  = 7.6Hz), 7.21–7.18(2H, m), 7.12(1H, d,  $J$  = 7.6Hz), 6.95–6.92(2H, m), 5.25(2H, s), 4.53(2H, t,  $J$  = 4.6Hz), 4.27(2H, t,  $J$  = 4.6Hz), 3.66(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0296] 参考例79

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-フタルイミドプロポキシ)アデニン(8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-

phthalimidopropoxy) adenine) の合成

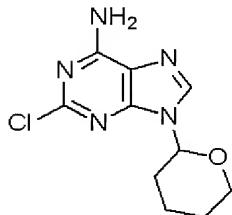


参考例5で得られた8—プロモ—2—ヒドロキシ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—bromo—2—hydroxy—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 2.0g (5.10mmol)をジメチルホルムアミド(150ml)に溶解させ、炭酸カリウム1.05g (7.65mmol)を加え95°Cで30分間加熱した後、3—プロモプロピルフタルイミド2.05g (7.65mmol)を加え、95°Cで3.5 時間加熱した。溶媒を留去し、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  120g、溶出溶媒: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1\sim 50/1$ )で精製し、1.47 g (2.60 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率51%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85—7.79 (4H, m), 7.42 (2H, brs), 7.28 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.19—7.09 (3H, m), 5.18 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.06—2.00 (2H, m).

[0297] 参考例80

2—クロロ—9—テトラヒドロピラニルアデニン(2—Chloro—9—tetrahydropyranyl adenine) の合成



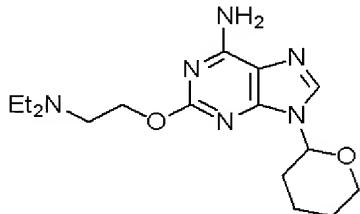
2,6—ジクロロ—9—(テトラヒドロピラニル)プリン(2,6-dichloro—9—(tetrahydropyranyl)purine) (55g)を 7N アンモニアーメタノール溶液に溶解し、密封されたフラスコ中100 °C で 6 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し一晩放置した後、濾過し、標題化合物を得た。収量 40g、80%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (1H, s), 5.94 (2H, brs), 5.71 (1H, dd), 4.15—4.22 (1H, m),

3.75–3.82(1H, m), 1.27–2.12(6H, m).

[0298] 参考例81

2-(2-ジエチルアミノエトキシ)-9-テトラヒドロピラニルアデニン(2-(2-Diethylaminoethoxy-9-tetrahydropyryanyl adenine)の合成

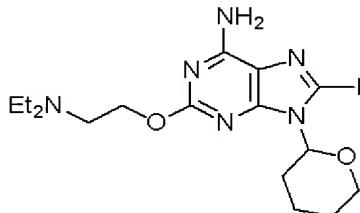


窒素雰囲気下、0 °Cで水素化ナトリウム 0.96 g (40 mmol) に2-ジエチルアミノエタノール 30ml を15分かけてゆっくり滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し20分攪拌した後、参考例80で得られた2-クロロ-9-テトラヒドロピラニルアデニン(2-Chloro-9-tetrahydropyryanyl adenine) 1.0 g (3.9 mmol) を加え、100 °Cで1.5 時間攪拌した。0 °C に冷却し、酢酸で中和した後、2-ジエチルアミノエタノールを留去した。酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム、ヘキサンを加え析出した淡燈色固体を濾取し、標記化合物を得た。収量1.12 g、85%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11(1H, s), 7.24(2H, brs), 5.48(1H, dd, J = 11.1 Hz, 2.2 Hz), 4.25(2H, m), 3.99(1H, m), 3.63(1H, m), 2.71(2H, t, J = 6.6 Hz), 2.53(4H, q, J = 7.1 Hz), 2.22(1H, m), 1.91(2H, m), 1.70(1H, m), 1.58(2H, m), 0.97(6H, t, J = 7.1 Hz).

[0299] 参考例82

2-(2-ジエチルアミノエトキシ)-8-ヨード-9-テトラヒドロピラニルアデニン(2-(2-Diethylaminoethoxy-8-iodo-9-tetrahydropyryanyl adenine)の合成



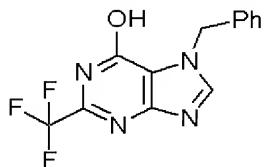
窒素雰囲気下、THF 50mlにジイソプロピルアミン 5.9 ml(42 mmol)を加え、0 °Cに冷却した。そこにブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液、24 ml、38 mmol)を滴下後、0

℃で15分攪拌し、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)を調製した。参考例81で得られた2-(2-ジエチルアミノエトキシ)-9-テトラヒドロピラニルアデニン(2-(2-Diethylaminoethoxy-9-tetrahydropyranyladenine) 0.85 g(2.55 mmol)をTHF 50 mlに溶解させ、-78 ℃に冷却した。そこに前述のLDA溶液を15分かけて滴下し、-78 ℃を保ったままで5 時間攪拌した。次いで、ヨウ素 3.24 g(13 mmol)を加え、0 ℃で2.5 時間攪拌した。0 ℃で飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、THFを留去後、クロロホルム:エタノール(3:1)で抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 70 g、溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=50/1~20/1)で精製し、0.67 g(1.44 mmol)の褐色固体として標記化合物を得た。収率57%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 6.22(2H, brs), 5.53(1H, dd, J = 11.2 Hz, 2.3 Hz), 4.66(2H, t, J = 5.9 Hz), 4.17(1H, m), 3.72(1H, m), 3.23(2H, t, J = 5.9 Hz), 3.07(1H, m), 3.01(4H, q, J = 7.3 Hz), 2.11(1H, m), 1.79(4H, m), 1.29(6H, t, J = 7.3 Hz).

#### [0300] 参考例83

7-ベンジル-6-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルプリン(7-Benzyl-6-hydroxy-2-trifluoromethylpurine)の合成

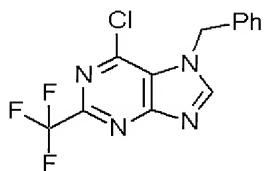


ナトリウム 1.06 g(46.3 mmol)をエタノール 100 mlに完溶させた。そこに1-ベンジル-4-アミノイミダゾール-5-カルボキシアミド(1-Benzyl-4-aminoimidazole-5-carboxamide) 2.0 g(9.25 mmol)、トリフルオロ酢酸エチル 3.94 g(27.8 mmol)を順次加え加熱還流下4 時間攪拌した。0 ℃に冷却し酢酸で中和した後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体を濾取し、メタノールで洗浄することにより2.12 g(7.21 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率78%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.79(1H, brs), 8.59(1H, s), 7.32(5H, m), 5.60(2H, s).

#### [0301] 参考例84

7-ベンジル-6-クロロ-2-トリフルオロメチルプリン(7-Benzyl-6-chloro-2-trifluoromethylpurine)の合成

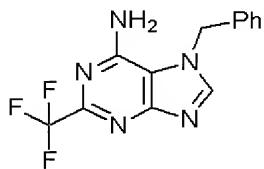


参考例83で得られた7—ベンジル—6—ヒドロキシ—2—トリフルオロメチルプリン(7—Benzyl—6—hydroxy—2—trifluoromethylpurine)2.0 g(6.80 mmol)をアセトニトリル200 mlに懸濁させた。そこにオキシ塩化リン 3.13 g(20.4 mmol)、N,N—ジメチルアニリン 1.24 g(10.2 mmol)を加え加熱還流下5 時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和重曹水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>)で精製し、1.79 g(5.72 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率84%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.21(1H, brs), 7.37(3H, m), 7.23(2H, m), 5.82(2H, s).

#### [0302] 参考例85

7—ベンジル—2—トリフルオロメチルアデニン(7—Benzyl—2—trifluoromethyladenine)の合成

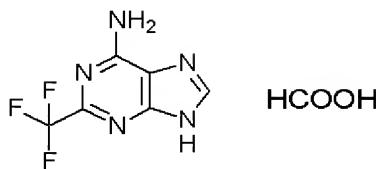


参考例84で得られた7—ベンジル—6—クロロ—2—トリフルオロメチルプリン(7—Benzyl—6—chloro—2—trifluoromethylpurine)1.70 g(5.43 mmol)をイソプロピルアルコール20 mlに懸濁させ、28%アンモニア水 20 mlを加えオートクレーブ中120 °Cに加熱し、2.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルム:エタノール(3:1)で抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=200/1~20/1)で精製し、1.19 g(4.07 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率75%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62(1H, s), 7.48(2H, brs), 7.30(3H, m), 7.14(2H, m), 5.74(2H, s).

#### [0303] 参考例86

2—トリフルオロメチルアデニン ギ酸塩(2—Trifluoromethyladenine Formate)の合成

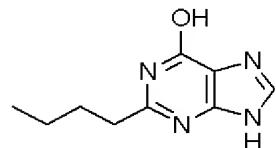


参考例85で得られた7—ベンジル—2—トリフルオロメチルアデニン(7—Benzyl—2—trifluoromethyladenine)0.65 g (2.22 mmol)を20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C 3.25 gをエタノール11 ml、ギ酸11 mlの混合溶媒に加え、1.5 atmの水素雰囲気下70°Cで4 時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮することで0.48 g (1.92 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率87%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43(1H, s), 8.17(1H, s), 7.76(2H, brs).

[0304] 参考例87

2—ブチル—6—ヒドロキシプリン(2—Butyl—6—hydroxypurine)の合成

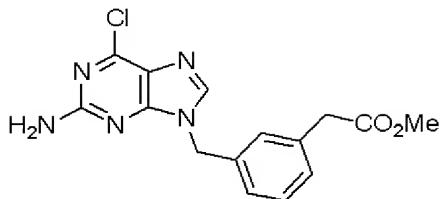


ナトリウム 2.92 g (127 mmol)をエタノール 75 mlに完溶させた。そこに4—アミノイミダゾール—5—カルボキシアミド塩酸塩(4—Aminoimidazole—5—carboxamide Hydrochloride) 1.0 g (6.15 mmol)、吉草酸エチル 20.0 g (153 mmol)を順次加え加熱還流下20 時間攪拌した。室温まで放冷し、水 40 mlを加え10分攪拌した。0 °Cに冷却し濃塩酸で中和、溶媒を留去後、クロロホルム:エタノール(3:1)で抽出した。有機層を濃縮後、クロロホルム:ジエチルエーテル(10:1)から再結晶を行い、1.16 g (6.03 mmol)の淡燈色固体として標記化合物を得た。収率98%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06(1H, brs), 8.02(1H, s), 2.60(2H, t, J = 7.4 Hz), 1.66(2H, m), 1.32(2H, m), 0.88(3H, t, J = 7.3 Hz).

[0305] 参考例88

2—アミノ—6—クロロ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)プリン(2—Amino—6—chloro—9—{3—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)purin}の合成

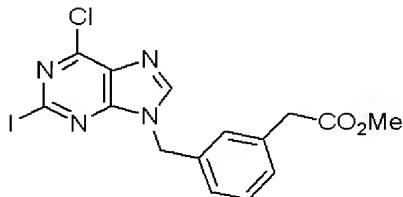


2-アミノ-6-クロロプリン(2-amino-6-chloropurin)6.97 g (41.1 mmol)のDMF懸濁溶液(150 ml)に炭酸カリウム 8.52 g (61.7 mmol)、3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル ブロマイド(3-(methoxycarbonylmethyl) benzyl bromide) 10.0 g (41.1 mmol)を加え、室温で攪拌した。3 時間後セライト濾過し、濾液を濃縮した。減圧乾燥後、水を加え、クロロホルムで抽出した。濃縮、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、減圧乾燥させることにより8.4 g (25.3 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22(1H, s), 7.29(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.18(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15(1H, s), 7.10(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96(2H, brs), 5.28(2H, s), 3.66(2H, s), 3.58(3H, s).

#### [0306] 参考例89

6-クロロ-2-ヨード-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)プリン(6-Chloro-2-iodo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) purin)の合成

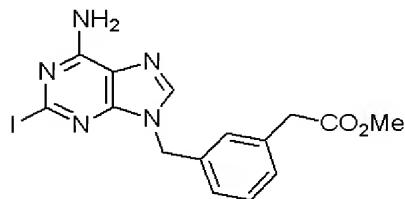


参考例88で得られた2-アミノ-6-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルベンジル)プリン(2-amino-6-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) purin)8.4 g (25.3 mmol)のTHF溶液(250 ml)にヨウ化銅4.82 g (25.3 mmol)、ジヨードメタン 10.4 ml (129.1 mmol)、isoamyl nitrite 10.2 ml (75.9 mmol)を加え、60°Cで加熱攪拌した。1 時間半後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。水を加え、クロロホルムで抽出し、濃縮、減圧乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、減圧乾燥させることにより7.0 g (15.8 mmol)の黄色油状体として標記化合物を得た。収率62%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73(1H, s), 7.32(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.22–7.17(3H, m), 5.47(2H, s), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s).

[0307] 参考例90

2-ヨード-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-iodo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

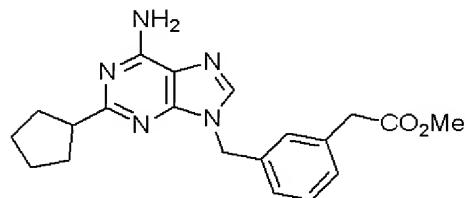


参考例89で得られた6-クロロ-2-ヨード-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)プリン(6-chloro-2-iodo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) purin)7.0 g(15.8 mmol)のTHF溶液(200 ml)に28%アンモニア水溶液 20 ml を加え、室温で攪拌した。75 時間後、溶媒を留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。濃縮、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、減圧乾燥させることにより 4.9 g(11.6 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率74%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14(1H, s), 7.69(2H, brs), 7.30(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, s), 7.11(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.30(2H, s), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s).

[0308] 参考例91

2-シクロペンチル-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Cyclopentyl-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



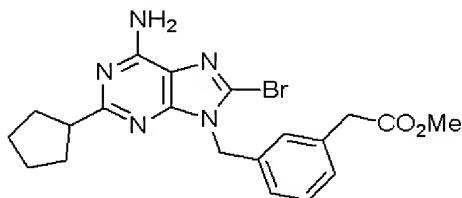
参考例90で得られた2-ヨード-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-iodo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)300 mg(0.71 mmol)のTHF溶液(2 ml)に0.5 M cyclopentyl zinc bromide THF溶液7ml(3.54 mmol)、tetrakis(

triphenylphosphine) palladium 44.1 mg (0.035 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 1mlを加えて5分間攪拌した後に、溶媒を留去し、水を加え、1N塩酸水溶液で中和した。クロロホルムで抽出した後、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、減圧乾燥させることにより250 mg (0.68 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率96%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.26 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 3.57 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.08 (1H, quin, J = 8.2 Hz), 1.96–1.82 (2H, m), 1.79–1.69 (2H, m), 1.63–1.56 (2H, m), 1.55–1.45 (2H, m).

#### [0309] 参考例92

8-ブロモ-2-シクロペンチル-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-Bromo-2-cyclopentyl-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

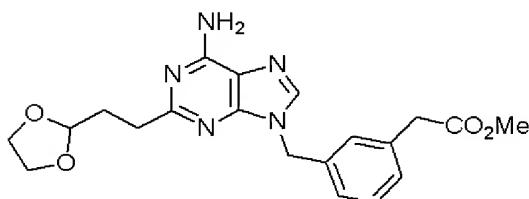


参考例91で得られた2-シクロペンチル-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-cyclopentyl-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例2と同様の方法で黄色油状体として標記化合物を得た。収率60%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (1H, s), 7.29–7.25 (2H, m), 7.24–7.20 (1H, m), 5.38 (2H, brs), 5.34 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.21 (1H, quin, J = 8.2 Hz), 2.10–2.01 (2H, m), 2.00–1.90 (2H, m), 1.89–1.78 (2H, m), 1.73–1.64 (2H, m).

#### [0310] 参考例93

2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

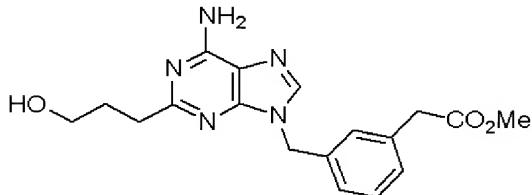


参考例90で得られた2-ヨード-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-*ido*-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例91と同様の方法で黄色油状体として標記化合物を得た。収率73%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13(1H, s), 7.27(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.24(1H, s), 7.20–7.16(2H, m), 7.13(2H, brs), 5.31(2H, s), 4.86(1H, t, J = 4.8 Hz), 3.90–3.86(2H, m), 3.77–3.72(2H, m), 3.64(2H, s), 3.58(3H, s), 2.75–2.70(2H, m), 2.04–1.98(2H, m).

[0311] 参考例94

2-(3-ヒドロキシプロピル)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-Hydroxypropyl)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

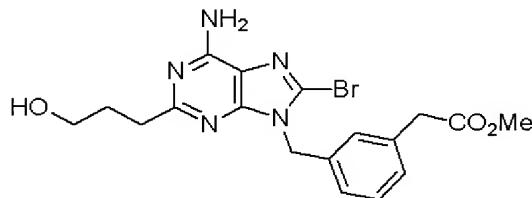


参考例93で得られた2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(1,3-dioxolan-2-yl)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)340 mg (0.86 mmol)に氷冷下で濃塩酸 5ml を加え、氷冷下で5分間攪拌した。水10 mlを加え、28%アンモニア水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。乾燥、濃縮後、メタノール 5ml に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 43.4 mg (1.15 mmol)を加えた。室温で1 時間半攪拌後、1N 塩酸水で中和、溶媒を留去後、水を加え、クロロホルムで抽出した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、減圧乾燥させることにより90 mg (0.25 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率30%。

<sup>1</sup>H NMR() δ 7.71(1H, s), 7.32(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.25(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23(1H, s), 7.18(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.72(2H, brs), 5.31(2H, s), 3.74(2H, t, J = 5.8 Hz), 3.68(3H, s), 3.61(2H, s), 3.02(2H, t, J = 6.6 Hz), 2.06(2H, tt, J = 6.6, 5.8 Hz).

[0312] 参考例95

8—ブロモ—2—(3—ヒドロキシプロピル)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8—bromo—2—(3—hydroxypropyl)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成

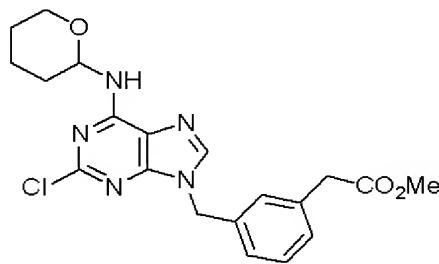


参考例94で得られた2—(3—ヒドロキシプロピル)—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—(3—hydroxypropyl)—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)を用い、参考例2と同様の方法で黄色油状物として標記化合物を得た。収率77%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 5.54 (2H, brs), 5.34 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.99 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.06 (2H, tt,  $J = 6.6, 5.8$  Hz).

### [0313] 参考例96

[2—クロロ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)プリン—6—イル]—(テトラヒドロピラン—2—イル)—アミン)([2—Chloro—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) purin—6—yl]—(tetrahydropyran—2—yl)—amine)の合成



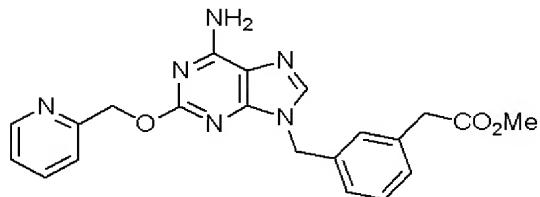
参考例1で得られた2—chloro—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine 100 mg (0.3 mmol) を THF 3.5 ml に溶解させ、3,4—dihydro—2H—pyran 136  $\mu$  l (1.5 mmol)、p—トルエンスルホン酸・一水和物 3 mg (0.02 mmol) 加え、67°Cで加熱攪拌した。5.5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、溶媒を留去した。残渣に、水

を30 ml加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、減圧下濃縮し、128 mg(0.3 mmol)の黄色油状物として標記化合物を得た。収率99%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77(1H, brs), 8.33(1H, brs), 7.30(1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, s), 7.13(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.93(1H, brs), 5.35(2H, s), 3.85—3.81(1H, m), 3.66(1H, s), 3.58(3H, s), 3.54—3.49(1H, m), 1.91—1.83(1H, m), 1.82—1.73(1H, m), 1.72—1.65(1H, m), 1.64—1.52(1H, m), 1.51—1.40(2H, m).

[0314] 参考例97

9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)—2—(2—ピリジルメトキシ)—アデニン(9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—(2—pyridylmethoxy) adenine)の合成

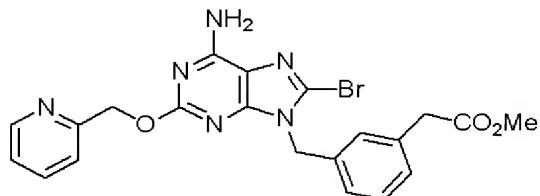


水素化ナトリウム(60 % in oil) 365 mg(9.1 mmol)を2—ピリジルメタノール 15 mlに溶解させた後、参考例95で得られた[2—クロロ—9—(3—メトキシカルボニルメチルベンジル)プリン—6—イル]—(テトラヒドロピラン—2—イル)アミン)([2—chloro—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) purin—6—yl]—(tetrahydropyran—2—yl) amine) 380 mg(0.91 mmol)を加え、100°Cで1.5 時間攪拌した。12N塩酸で中和後、溶媒を留去し、減圧乾燥させた。残渣に、メタノール 20 ml、濃硫酸 200 μl 加え、90°Cで加熱攪拌した。2 時間後、28%アンモニア溶液で中和した後に、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、249 mg(0.62 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率67%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55(1H, d, J = 4.8 Hz), 8.06(1H, brs), 7.77(1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.42(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33—7.29(1H, m), 7.25—7.21(1H, m), 7.18—7.12(1H, m), 5.40(2H, s), 5.22(2H, s), 3.63(2H, s), 3.57(3H, s).

[0315] 参考例98

8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-ピリジルメトキシ)-アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-pyridylmethoxy)adenine)の合成

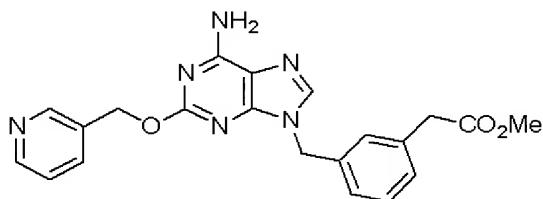


参考例97で得られた9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-ピリジルメトキシ)アデニン(9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(2-pyridylmethoxy)adenine)を用い、参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率77%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54(1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77(1H, dd, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.53(2H, brs), 7.42(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31(1H, dd, J = 7.4, 4.8 Hz), 7.25(1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.18(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, s), 7.06(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.40(2H, s), 5.22(2H, s), 3.64(2H, s), 3.57(3H, s).

#### [0316] 参考例99

9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-ピリジルメトキシ)アデニン(9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-pyridylmethoxy)adenine)の合成



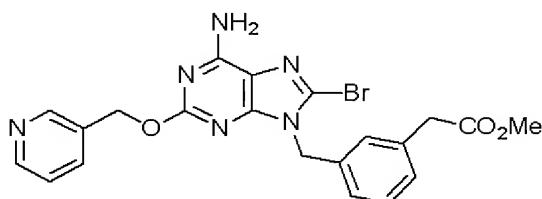
参考例95で得られた[[2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)プリン-6-イル]- (テトラヒドロピラン-2-イル)-アミン]([2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) purin-6-yl]- (tetrahydropyran-2-yl)-amine)を用い、参考例97、と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率50%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68(1H, s), 8.51(1H, d, J = 4.7 Hz), 8.06(1H, brs), 7.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39-7.35(1H, m), 7.32(2H, brs), 7.30-7.26(1H, m), 7.26-

7.23(1H, m), 7.20–7.15(1H, m), 5.35(2H, s), 5.25(2H, s), 3.67(2H, s), 3.58(3H, s).

[0317] 参考例100

8–ブロモ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)–2–(3–ピリジルメトキシ)アデニン(8–bromo–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl)–2–(3–pyridylmethoxy)adenine)の合成

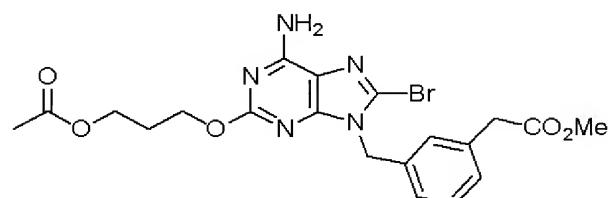


参考例99で得られた9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)–2–(3–ピリジルメトキシ)アデニン(9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl)–2–(3–pyridylmethoxy)adenine)を用い、参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率50%。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66(1H, s), 8.48(1H, d, J = 4.8 Hz), 7.75(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.23–7.18(3H, m), 7.15(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11(1 H, d, J = 7.6 Hz), 5.49(2H, brs), 5.35(2H, s), 5.21(2H, s), 3.60(3H, s), 3.52(2H, s).

[0318] 参考例101

2–(3–アセトキシプロポキシ)–8–ブロモ–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2–(3–Acetoxypropoxy)–8–bromo–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成



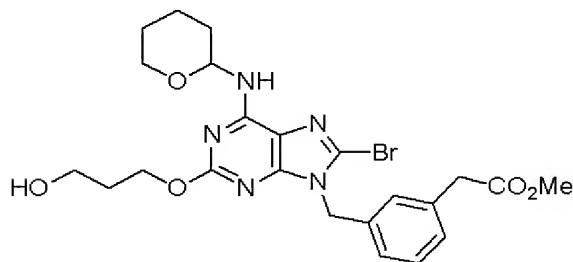
参考例5で得られた 8–ブロモ–2–(3–ヒドロキシプロポキシ)–9–(3–メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8–Bromo–2–(3–hydroxypropoxy)–9–(3–methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 2.55 g (5.66 mmol) をDMF 50 mlに溶かし、

無水酢酸 2.15 ml(22.7 mmol)、トリエチルアミン 3.16 ml(22.7 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 100 mgを順次加え、室温で1 時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和重曹水、5%クエン酸水、飽和食塩水で順次洗浄し、2.75 g (5.59 mmol)の淡黄色油状物として標記化合物を得た。収率99%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.48(2H, brs), 7.30(1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.6 Hz), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, s), 7.11(1H, d, J = 7.7 Hz), 5.24(2H, s), 4.27(2H, t, J = 6.3 Hz), 4.12(2H, t, J = 6.5 Hz), 3.63(2H, s), 3.58(3H, s), 2.01(2H, m), 2.01(3H, s).

### [0319] 参考例102

8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-6-(2-テトラヒドロピラニルアミノ)アデニン(8-Bromo-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-6-(2-tetrahydropyranylamino) adenine)の合成

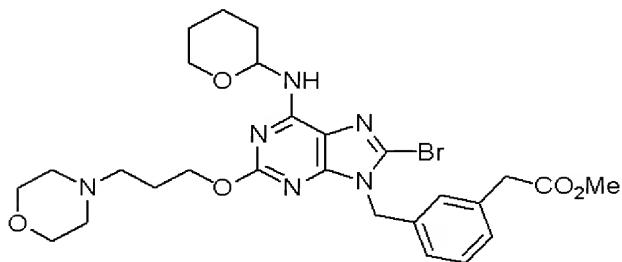


参考例101で得られた2-(3-アセトキシプロポキシ)-8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-(3-Acetoxypropoxy)-8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 2.48 g (5.04 mmol)を用い、参考例96と同様にして6位のTHP化を行った。得られた化合物をメタノール(75 ml)-水(35 ml)の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム 0.26 g (1.88 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。5%クエン酸水で中和し、溶媒を留去後、DMF 15 ml、ヨウ化メチル 0.13 ml (2.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 0.35 ml (2.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 24 mg (0.20 mmol)を加え、室温で2.5 時間攪拌した。5%クエン酸水で中和し、溶媒を留去後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=100/1)で精製し、1.04 g (4.07 mmol)の淡黄色油状物として標記化合物を得た。収率46%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51(1H, brs), 7.30(1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.6 Hz), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18(1H, s), 7.10(1H, d, J = 7.7 Hz), 5.36(1H, m), 5.26(2H, s), 4.53(1H, t, J = 5.0 Hz), 4.29(2H, m), 3.82(1H, m), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s), 3.51(3H, m), 1.85(2H, m), 1.66(6H, m).

[0320] 参考例103

8-ブロモ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)-6-(2-テトラヒドロピラニルアミノ)アデニン(8-Bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(3-morpholinopropoxy)-6-(2-tetrahydropyranylamino) adenine)の合成



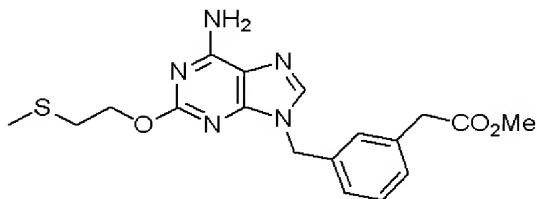
参考例102で得られた8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-6-(2-テトラヒドロピラニルアミノ)アデニン(8-bromo-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-6-(2-tetrahydropyranylamino) adenine) 165 mg(0.31 mmol)をTHF 10 mlに溶かし、0 °Cに冷却した。そこに塩化メシル 142 mg(1.24 mmol)、トリエチルアミン 125 mg(1.24 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 10 mgを加え、0 °Cで30分攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和重曹水、5%クエン酸水、飽和食塩水で順次洗浄した。濃縮後、モルホリン 5 mlを加え室温で6 時間攪拌した。エバボレーターでモルホリンを留去した後、クロロホルムで抽出し、有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:CHCl<sub>3</sub>/MeOH=300/1~50/1)で精製し、135 mg(0.22 mmol)の淡黄色油状物として標記化合物を得た。収率72%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52(1H, brs), 7.30(1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.19(2H, m), 7.10(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.34(1H, m), 5.26(2H, s), 4.28(2H, m), 3.88(1H, m), 3.82(1H, m), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s), 3.40(5H, m), 2.39(7H, m), 1.60(6H,

m).

[0321] 参考例104

9—(3—メトキカルボニルメチルベンジル)—2—{2—(メチルスルファニル)エトキシ}アデニン(9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—{2—(methylsulfanyl)ethoxy}adenine)の合成

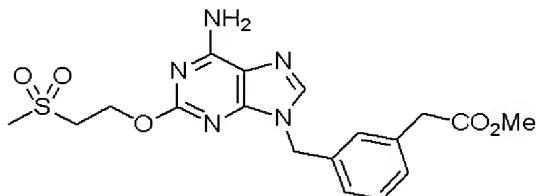


ナトリウム 1.00 g (45 mmol) を2—メチルスルファニル—エタノール 30 mlに溶解させた後、参考例1で得られた2—chloro—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine 3.00 g (9.04 mmol) を加え、105°Cで2 時間攪拌した。12N 塩酸で中和した後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加え、クロロホルムで洗浄後、12N 塩酸で中和し、析出した固体を濾取し、3.20 g (8.25 mmol) の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率91%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04(1H, s), 7.32—7.27(1H, m), 7.25(2H, brs), 7.23(1H, s), 7.21—7.17(2H, m), 5.24(2H, s), 4.37(2H, t, J = 6.9 Hz), 3.65(2H, s), 3.58(3H, s), 2.80(2H, t, J = 6.9 Hz), 2.12(3H, s).

[0322] 参考例105

2—{2—(メタンスルホニル)エトキシ}—9—(3—メトキカルボニルメチルベンジル)アデニン(2—{2—(methanesulfonyl)ethoxy}—9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine)の合成



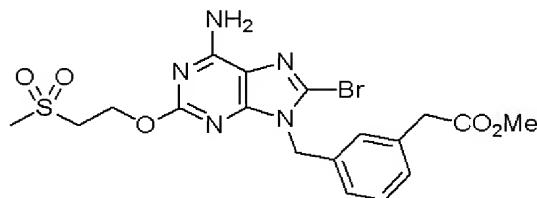
参考例104で得られた9—(3—メトキカルボニルメチルベンジル)—2—{2—(メチルスルファニル)エトキシ}アデニン(9—(3—methoxycarbonylmethylbenzyl)—2—{2—(methylsulfanyl)ethoxy}adenine)と、メチルスルホニル化試薬を用いてメチルスルホニル化反応を行った。

methylsulfanyl) ethoxy} adenine) 3.32 g (8.6 mmol) にアセトン 200 ml、6.7% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて懸濁液とした後に、オキソン 7.9 g (12.9 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮した。1N 塩酸溶液で弱酸性 (pH=5) とし、析出した固体を濾取し、3.13 g (7.46 mmol) の淡褐色固体として標記化合物を得た。収率 87%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (1H, s), 7.36 (2H, brs), 7.29 (1H, dd, J = 7.6 Hz), 7.26 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 4.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.65 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.04 (3H, s).

#### [0323] 参考例106

8-ブロモ-2-{2-(メタンスルホニル)エトキシ}-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-bromo-2-{2-(methanesulfonyl)ethoxy}-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

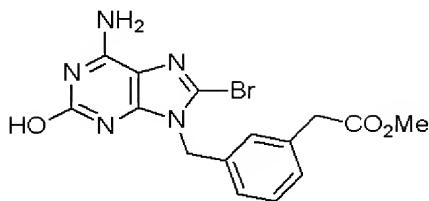


参考例104で得られた2-{2-(メタンスルホニル)エトキシ}-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-{2-(methanesulfonyl)ethoxy}-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) を用い、参考例2と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率 76%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.57 (2H, brs), 7.31 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.21–7.17 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.26 (2H, s), 4.57 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.66 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.04 (3H, s).

#### [0324] 参考例107

8-ブロモ-2-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-bromo-2-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

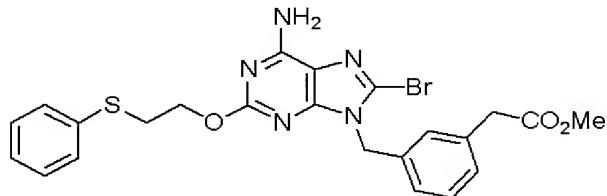


参考例106で得られた8-ブロモ-2-{2-(メタンスルホニル)エトキシ}-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-bromo-2-{2-(methanesulfonyl)ethoxy}-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 2.8 g (5.5 mmol) に2.5N水酸化ナトリウム水溶液56 ml、メタノール28mlを加えて懸濁液とし、80°Cで加熱還流した。2 時間後、濃塩酸で中和し、溶媒を留去後、減圧乾燥した。残渣にメタノール100 ml、濃硫酸0.5 mlを加え、90°Cで加熱攪拌した。2 時間後、28%アンモニア水溶液で中和し、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体を濾取し、2.11 g (5.4 mmol) の淡褐色固体として標記化合物を得た。収率98%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.51 (1H, brs), 7.30 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.12 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.11 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.59 (3H, s).

[0325] 参考例108

8-ブロモ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-{2-(フェニルスルファニル)エトキシ}アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-{2-(phenylsulfanyl)ethoxy} adenine)の合成

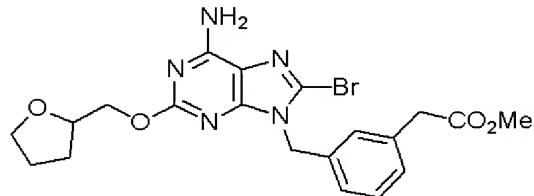


参考例107で得られた8-ブロモ-2-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-bromo-2-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 300mg (0.8 mmol) をDMF 20 mlに懸濁させ、105°Cで1 時間加熱攪拌した。炭酸カリウム 159 mg (1.1 mmol) を加え、105°Cで1 時間加熱攪拌した。1-Bromo-2-(phenylthio)ethane 173 μl (1.1 mmol) を加え、100°Cで3 時間過熱攪拌した。室温

に戻した後に、セライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、189 mg (0.36 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率42%。

[0326] 参考例109

8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)アデニン(8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy) adenine)の合成

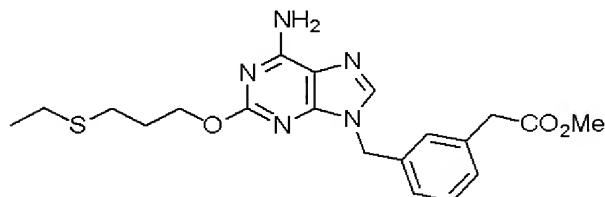


参考例107で得られた8-ブロモ-2-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(8-bromo-2-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例108、参考例2の順に同様の方法で合成を行い、無色油状物として標記化合物を得た。収率77%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.46 (2H, brs), 7.30 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.23 (2H, s), 4.18 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.20–4.11 (1H, m), 3.80–3.72 (1H, m), 3.70–3.63 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.99–1.92 (1H, m), 1.86–1.78 (2H, m), 1.67–1.60 (1H, m).

[0327] 参考例110

2-[3-(エチルチオ)プロポキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(Ethylthio) propoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成



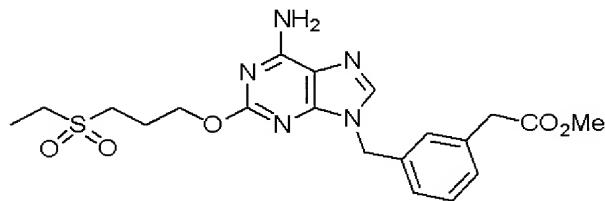
参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(

2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率53%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03(1H, s), 7.38–7.15(6H, m), 5.26(2H, s), 4.29(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.65(2H, s), 3.59(3H, s), 2.61(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.51(2H, q, J = 7.4 Hz), 1.95(2H, m), 1.18(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0328] 参考例111

2-[3-(エチルスルホニル)プロポキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(Ethylsulfonyl) propoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)の合成

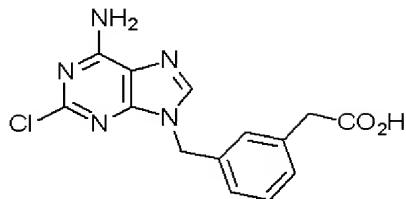


参考例110で得られた2-[3-(エチルチオ)プロポキシ]-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-[3-(Ethylthio) propoxy]-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)333 mg(0.801 mmol)のアセトン(50 ml)–水(25 ml)溶液に炭酸水素ナトリウム 673 mg(8.014 mmol)とオキソン 739 mg(1.202 mmol)を加え、室温で6 時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:MeOH/CHCl<sub>3</sub>=3/100)で精製し、277 mgの白色固体として標記化合物を得た。収率77%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05(1H, s), 7.33–7.17(6H, m), 5.25(2H, s), 4.33(2H, t, J = 6.3 Hz), 3.66(2H, s), 3.59(3H, s), 3.20(2H, m), 3.12(2H, q, J = 7.4 Hz), 2.11(2H, m), 1.22(3H, t, J = 7.4 Hz).

[0329] 参考例112

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロアデニン(9-(3-carboxymethylbenzyl)-2-chloroadenine)の合成

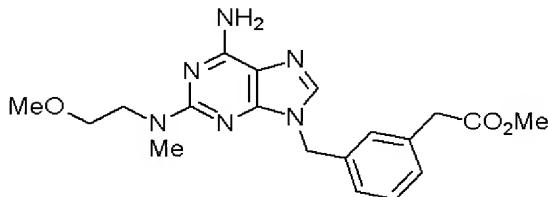


参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン(2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine)を用い、比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率 定量的。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(1H, s), 7.78(2H brs), 7.20(4H, m), 5.31(2H, s), 3.54(2H, s).

#### [0330] 参考例113

9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[2-メトキシエチル(N-メチル)アミノ]アデニン(9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-[2-methoxyethyl(N-methyl)amino]adenine)の合成



参考例112で得られた9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロアデニン(9-(3-carboxymethylbenzyl)-2-chloroadenine)を用い、参考例11と同様の方法で反応を行った後、メタノールと硫酸を用いてエステル化を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率80%。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82(1H, s), 7.22(4H, m), 6.73(2H, brs), 5.16(2H, s), 3.71(2H, t, J = 6.1 Hz), 3.57(3H, s), 3.49(2H, d, J = 6.1 Hz), 3.23(3H, s).

#### [0331] 製剤の処方例1

1g中、下記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

実施例1の化合物 : 0.641mg (0.06%)

エタノール : 26.816mg (2.68%)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン: 972.543mg (97.25%)

## 製剤の処方例2

1g中、下記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

実施例15の化合物 : 0.641mg (0.06%)

エタノール : 26.816mg (2.68%)

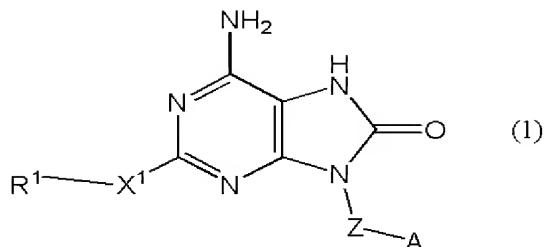
1,1,1,2-テトラフルオロエタン: 972.543mg (97.25%)

## 産業上の利用可能性

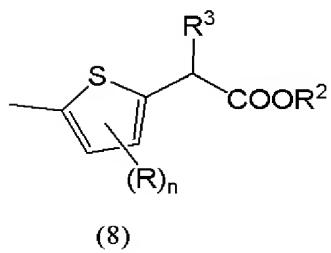
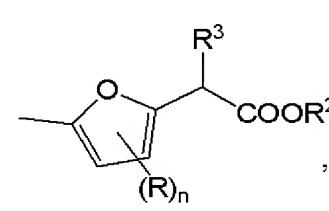
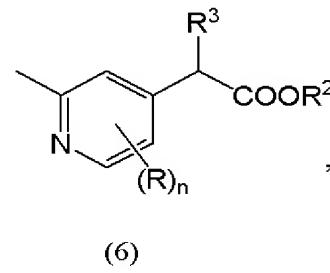
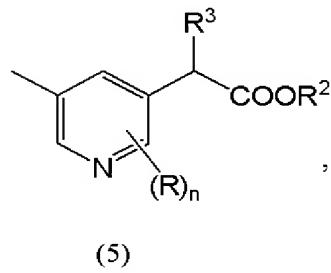
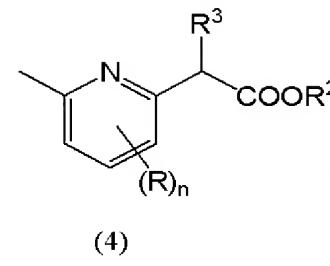
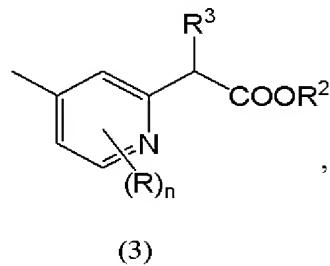
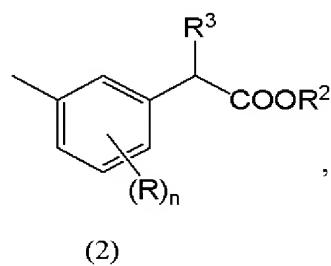
[0332] 本発明は、投与局所で薬効を示し、かつ全身性の薬理作用を示さないことを特徴とする、局所投与用薬剤として優れた8-オキソアデニン化合物を提供するものである。これにより、喘息及びアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、ヘルペス等のウイルス性疾患、又は癌疾患等の治療又は予防が可能になった。更に、本発明の化合物は、噴霧剤等として外用(局所投与)で用いる場合、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応が抑制され、かつ投与局所で強い効果を発揮する。

## 請求の範囲

[1] 式(1)：



[式中、Aは、以下の式(2)～式(8)のいずれかで表される基：



(上記各式中、R<sup>2</sup>は水素原子又は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、R<sup>3</sup>は水素原子又はアルキル基を表し、Rはハロゲン原子、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表し、nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なっていてよい。)

を表し、

X<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、SO<sub>2</sub>、NR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は水素原子又はアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、

Zは直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。]

で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

[2] 式(1)において、

R<sup>2</sup>は置換もしくは無置換の炭素数1～8のアルキル基を表し、ここでR<sup>2</sup>は1又は複数の置換基で置換されていてもよく、複数の置換基で置換されている場合、同一又は異なっていてもよく、

該アルキル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数3～8シクロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数3～8シクロアルコキシ基、炭素数2～10のアシルオキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリール基、又は置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～2の酸素原子および0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和ヘテロ環基から選択され、

R<sup>3</sup>は水素原子又はアルキル基を表し、

Rはハロゲン原子、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基又はジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基を表し、nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なっていてもよく、

X<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、SO<sub>2</sub>、NR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、

Zは炭素数1～8の直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数2～5のアルコキカルボニル基、炭素数2～10のアシルオキシ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、同一もしくは異なる1又は2のアルキル基で置換されていてもよいウレトイド基、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する5～10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールチオ基、置換もしくは無置換の炭素数3～8のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数3～8のシクロアルコキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルチオ基、及び置換もしくは無置換の0～2の窒素原子、0～2の酸素原子および0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を含有する4～7員の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環オキシ基、及び置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環チオ基から選択され、

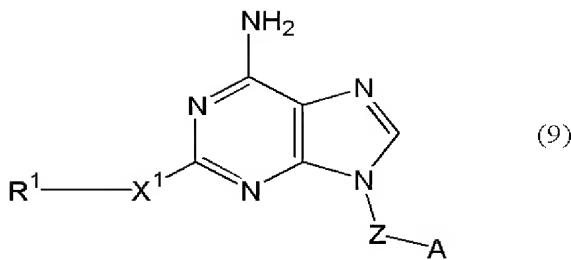
アミノ基、カルバモイル基及びスルファモイル基における置換基は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、炭素数2～5のアルキルカルボニル基、炭素数2～5のアルコキカルボニル基及び炭素数1～6のアルキルスルホニル基(前記7つの基は、それぞ

ハロゲン原子、水酸基又はアルコキシ基で置換されていてもよい。)から選択されるか、あるいは2個の置換基が一緒になって置換もしくは無置換の1~2の窒素原子、0~1の酸素原子及び0~1の硫黄原子から選択される1~4のヘテロ原子を有する4~7員の含窒素飽和ヘテロ環基を形成してもよく、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、飽和ヘテロ環基、飽和ヘテロ環オキシ基、飽和ヘテロ環チオ基及び含窒素飽和ヘテロ環基における置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~5のアルキルカルボニル基、炭素数2~5のアルコキカルボニル基(前記4つの基は、それぞれハロゲン原子、水酸基又はアルコキシ基で置換されていてもよい。)、炭素数1~6のハロアルキル基、炭素数1~6のハロアルコキシ基、アミノ基、炭素数1~6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1~6のアルキル)アミノ基から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩。

- [3] 式(1)において、R<sup>2</sup>がメチル基である、請求項1又は2に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [4] 式(1)において、R<sup>2</sup>が置換の炭素数2~6のアルキル基である、請求項1又は2に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [5] 式(1)において、R<sup>2</sup>が置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2~10のアルキル基である、請求項4に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [6] 式(1)において、R<sup>3</sup>が水素原子である、請求項1~5のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。
- [7] 式(1)において、Zが炭素数1~6の直鎖状のアルキレンである、請求項1~6のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [8] 式(1)において、X<sup>1</sup>が単結合、酸素原子又は硫黄原子である、請求項1~7のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [9] 式(1)において、R<sup>1</sup>がアルコキカルボニル基、水酸基、又はアルコキシ基で置換

されていてもよい炭素数1～6のアルキル基である、請求項1～8のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

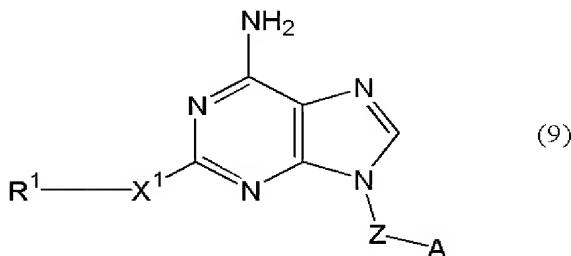
- [10] 式(1)において、 $X^1$ が単結合であり、 $R^1$ がメトキシカルボニル基で置換された炭素数1～6のアルキル基ある、請求項1に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [11] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [12] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする局所投与用薬剤。
- [13] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする免疫調節剤。
- [14] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とするウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤。
- [15] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、医薬としての使用。
- [16] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、免疫調節剤の製造における使用。
- [17] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤の製造における使用。
- [18] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することによりなる、免疫を調節する方法。
- [19] 請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することによりなる、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患を治療又は予防する方法。
- [20] 式(9)：



(式中、環A、Z、R<sup>1</sup>、及びX<sup>1</sup>は請求項1における定義と同義である)

で表される化合物を、臭素化した後、金属アルコキシドを反応させ、加水分解すること、あるいは臭素化した後、加水分解することを特徴とすることを特徴とする、請求項1～10のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物の製造方法。

[21] 式(9):



(式中、環A、Z、R<sup>1</sup>、及びX<sup>1</sup>は請求項1における定義と同義である。)

で表される化合物。

[22] 以下の化合物群から選択される8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩:

8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、

8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブチルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、

8-ヒドロキシ-2-(2-メキシエチルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、

8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、

8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、

8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-[N-(2-メキシエチル)アミノ]アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[2-(3-メキシカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-(3-メキシカルボニルメチルフェニル)プロピル]アデニン、  
2-(2,3-ジヒドロキシ-1-プロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
2-シクロヘキシルメトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
2-ベンジルオキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-2-(2-メキシカルボニルエチル)-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(5-メキシカルボニルメチル-2-チエニル)メチル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(2-メキシカルボニルメチル-4-ピリジル)メチル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-メキシカルボニルメチル-2-ピリジル)メチル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(4-メキシカルボニルメチル-2-ピリジル)メチル}アデニン、

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[ (2-メトキシ-5-メトキシカルボニルメチル) ベンジル] アデニン、  
2-ブトキシ-9-[ (4-フルオロー-3-メトキシカルボニルメチル) ベンジル]-8-ヒドロキシ  
アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[ (4-メトキシ-3-メトキシカルボニルメチル) ベンジル]  
アデニン、  
2-ブチルチオ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル) アデニン、  
2-[3-(エチルスルホニル) プロポキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチ  
ルベンジル) アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[3-(メチルスルホニル)  
プロポキシ] アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4-ピリジルメチルアミノ  
)-アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[2-メトキシエチル(N-  
メチル)アミノ] アデニン、  
2-ベンジルアミノ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル) アデニン  
、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-[ (4-ピリジルメチル) オ  
キシ] アデニン、  
2-エトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル) アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-プロポキシアデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-ペントキシアデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (4-ジメチルアミノブトキシ) カルボニルメチル] ベ  
ンジル} アデニン、  
2-エトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (4-ジメチルアミノブトキシ) カルボニルメチル] ア  
デニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{3-[ (2-ジメチルアミノエトキシ) カルボニルメチル] ベ  
ンジル} アデニン、

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (3-ジメチルアミノプロポキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (6-ジメチルアミノヘキサノキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (3-ジエチルアミノプロポキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (2-モルホリノエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (2-ピペリジノエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (2,2,2-トリフルオロエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (2-ヒドロキシエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-[ (2,3-ジヒドロキシプロポキシ)カルボニルメチル]ベンジル}アデニン、  
2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[5-[ (4-ジメチルアミノブトキシ)カルボニルメチル]-2-メトキシベンジル}アデニン、  
8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブチルチオ)-9-[3-[ (2-ヒドロキシエトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}-アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-[3-[ (4-ジメチルアミノブトキシ)カルボニルメチル]ベンジル}-2-[ (4-ピリジルメチル)オキシ]アデニン、  
2-[2-(4-ブロモフェニルオキシ)エトキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-フェニルオキシエトキシ)アデニン、  
2-(3-アミノプロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、

2-[3-(N-アセチルアミノ)プロポキシ]-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-2-[3-(N-メタンスルホニルアミノ)プロポキシ]-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-2-[3-(N-メキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-ウレイドプロポキシ)アデニン、  
2-(2-ジエチルアミノエトキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-トリフルオロメチルアデニン、  
2-ブチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-ペンチルアデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-メキシプロピル)アデニン、  
2-エトキシメチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン  
、  
2-エトキシメチル-8-ヒドロキシ-9-{3-[4-ジメチルアミノブトキシ]カルボニルメチル}ベンジルアデニン、  
2-シクロペンチル-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン  
、  
8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9-(3-メキシカルボニルベンジル)アデニン、  
2-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-ピリジルメトキシ)アデニン、

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-ピリジルメトキシ)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-{2-(フェニルスルファニル)エトキシ}アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(2-メチルスルファニルエトキシ)アデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-フェニルスルファニルアデニン、  
8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブチルチオ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-メキシエチルチオ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4,4,4-トリフルオロブロクトキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-[N-(2-メキシエチル)アミノ]アデニン、

2-ブトキシ-9-[2-(3-カルボキシメチルフェニル)エチル]-8-ヒドロキシアデニン、  
2-ブトキシ-9-[3-(3-カルボキシメチルフェニル)プロピル]-8-ヒドロキシアデニン  
、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-(2,3-ジヒドロキシ-1-プロポキシ)-8-ヒドロ  
キシアデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシアデニン  
、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-シクロヘキシリメタキシ-8-ヒドロキシアデニン  
、  
2-ベンジルオキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン、  
2-(2-カルボキシエチル)-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニ  
ン、  
2-ブトキシ-9-{(5-カルボキシメチル-2-チエニル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン  
、  
2-ブトキシ-9-{(6-カルボキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン、  
2-ブトキシ-9-{(4-カルボキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン、  
2-ブトキシ-9-(5-カルボキシメチル-2-メトキシ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン、  
2-ブトキシ-9-(3-カルボキシメチル-4-フルオロ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン、  
2-ブトキシ-9-(3-カルボキシメチル-4-メトキシ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-エトキシ-8-ヒドロキシアデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-プロポキシアデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-フェニルオキシエトキシ)ア  
デニン、  
2-[3-(N-アセチルアミノ)プロポキシ]-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒド  
ロキシアデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-[3-(N-メタンスルホニルアミノ)  
プロポキシ]アデニン、

9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-シクロヘンチル-8-ヒドロキシアデニン  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロパン-1-イル)  
)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-ピリジルメトキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメトキシ)アデニン、  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-フェニルスルファニルエトキ  
シ)アデニン、および  
9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメト  
キシ)アデニン。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005514

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D473/16, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08,  
C07D473/18, 473/24, 473/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D473/16, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08,  
C07D473/18, 473/24, 473/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAplus (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/28321 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 June, 1999 (10.06.99), & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1 & AU 9912602 A & KR 2001032571 A & NZ 504800 A	1-14,16,17, 20-22
P,X	WO 2004/029054 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), (Family: none)	1-14,16,17, 20-22

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 June, 2005 (03.06.05)

Date of mailing of the international search report  
21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2005/005514**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 15, 18, 19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 15, 18 and 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl<sup>7</sup> C07D473/16, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08, C07D473/18, 473/24, 473/34

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl<sup>7</sup> C07D473/16, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08, C07D473/18, 473/24, 473/34

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY(STN), CAplus(STN), CAOLD(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/28321 A1 (住友製薬株式会社) 1999.06.10 & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1 & AU 9912602 A & KR 2001032571 A & NZ 504800 A	1-14, 16, 17, 20-22
PX	WO 2004/029054 A1 (住友製薬株式会社) 2004.04.08 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17, 20-22

「 C 欄の続きにも文献が列挙されている。

「 パテントファミリーに関する別紙を参照。」

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

03.06.2005

## 国際調査報告の発送日

21.6.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許序審査官（権限のある職員）

中木 亜希

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 15, 18, 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 15, 18 及び 19 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。